

BRAF-киназ (вемурафениб (n=13) и дабрафениб (n=8). Выявленные побочные эффекты сопоставлялись с материалами из реферативных баз данных.

Результаты: длительность наблюдения за пациентами составила от 12 до 20 недель. Наиболее частым побочным эффектом являлась пирексия, обнаруженная у 11 (52,4%) пациентов, 3-я степень тяжести — у 1 (4,8%) больного. Другие побочные эффекты на фоне терапии данными препаратами: диарея (9 пациентов, 42,9%), тошнота (8 пациентов, 38,1%), фоточувствительность (6 пациентов, 28,6%), озноб (5 пациентов, 23,8%), артралгия (5 пациентов, 23,8%), кожная сыпь (4 пациента, 19,0%), увеличение уровней АСТ/АЛТ (4 пациента, 19,0%) и КФК (4 пациента, 19,0%). По данным мировой литературы одновременное назначение ингибитора BRAF и ингибитора MEK приводит к улучшению непосредственных и отдаленных результатов лечения в сравнении с монорежимами этих препаратов, при этом комбинация BRAF и MEK ингибиторов снижает частоту кожной токсичности и вероятность развития на фоне лечения плоскоклеточного рака.

Выводы: несмотря на хорошие показатели ответа на лечение ингибиторами BRAF/MEK, профиль токсичности остается высоким, а развитие резистентности ограничивает продолжительность ответа на данную терапию. [2] Не исключено, что для лечения данных пациентов также эффективна иммунотерапия ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, что значительно усложняет выбор первой линии. Пациенты с мутацией BRAF или недостаточно представлены, или были исключены из исследования по применению иммунотерапии, или нуждаются в предварительной терапии ингибиторами BRAF/MEK. Возможно, сочетание ингибиторов BRAF/MEK и иммунотерапии является перспективным направлением в лечении этой категории пациентов.

Литература

1. «Возможности лечения метастатической меланомы кожи после прогрессирования на фоне ингибиторов BRAF/MEK» Самойленко И.В., к. м. н. ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России(2016).
2. European Journal of Internal Medicine.
3. Journal for ImmunoTherapy of Cancer (2017).

ВЛИЯНИЕ ТИЕТАН-СОДЕРЖАЩЕГО ФЕНАЦИЛТРИАЗОЛИЙ БРОМИДА И АМИТРИПТИЛИНА НА ПОВЕДЕНИЕ ЖИВОТНЫХ В ТЕСТЕ РЕЗИДЕНТ-ИНТРУДЕР

Волкова Е.В., Лазовая О.С.

Научный руководитель: д. м. н., профессор Никитина И.Л.
Кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии
Башкирский государственный медицинский университет

Актуальность исследования: в связи с ростом резистентности к лечению современными антидепрессантами, актуален поиск новых психотропных молекул с целью разработки инновационных препаратов. Перспективен в этом отношении тиетан-содержащий фенацилтриазолий бромид (Л-512), проявивший антидепрессивный эффект при 14-кратном введении

Цель исследования: сравнительная характеристика эффектов Л-512 и амитриптилина на поведение крыс в тесте резидент-интродер.

Материалы и методы: эксперименты выполнены на крысах-самцах. ЗСВ моделировали по методу «резидент-интродер» в модификации [1]. Экспериментальные группы животных, подвергавшиеся ЗСВ, получали внутривентрикулярно в течение 6 суток либо амитриптилин (10 мг/кг), либо Л-512 (9,84 мг/кг), контрольным животным вводили NaCl (0,9%).

Результаты: в структуре поведения животных, получавших амитриптилин, было заметно преобладание защитных поведенческих паттернов, в то время как у группы, получавшей Л-512, отмечалось преобладание паттерна «несоциальное исследование». По сравнению с контролем

под действием амитриптилина наблюдалось удлинение латентного периода первого взаимодействия (395% по отношению к контролю, $p=0,05$), снижение социального (14%, $p=0,04$) и несocialного (38%, $p=0,04$) исследования, груминга (0%, $p=0,02$) и повышение защитных реакций (307%, $p=0,03$). При введении Л-512, напротив, выявлено повышение социального (1237%, $p=0,025$) и несocialного (343%, $p=0,009$) исследования, горизонтальной двигательной активности (492%, $p=0,008$) и снижение защитных реакций (20%, $p=0,025$).

Выводы: в условиях ЗСВ Л-512 и амитриптилин оказывают разнонаправленные действия на поведение животных. Молекула Л-512 перспективна для дальнейшего исследования и разработки на её основе антидепрессанта.

Литература

1. Гайсина Г.Г., Лукманова А.Р., Умуткузина Д.А., Валитова Э.Ф., Воробьева В.С. Использование теста зоосоциального взаимодействия для характеристики молекул с антидепрессивной активностью // Вестник Башкирского государственного медицинского университета, приложение № 3. Уфа: 2018. С. 1655–1659.

ПОТРЕБЛЕНИЕ ЭТАНОЛА ПРИВОДИТ К ДИСРЕГУЛЯЦИИ НЕЙРОИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПОСРЕДСТВОМ ФАКТОРА HMGB1

Ереско С.О.

Научный руководитель: к. м. н., доцент Айрапетов М.И.

Санкт-Петербургский государственный университет

Кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

Актуальность исследования: длительное употребление этанола приводит к активации нейроиммунной системы в мозге при участии TLR4 [1, 3]. Открыт вопрос о том, что служит его активатором. Вероятно, таким фактором может служить белок HMGB1 [2].

Цель исследования: исследовать уровень мРНК цитокинов, TLR4 и HMGB1 в условиях отмены алкоголя.

Материалы и методы: 56 взрослых самцов крыс самцов были подвержены алкоголизации 15%-ным раствором этанола в течение 6 мес., контрольная группа потребляла воду. Далее были выделены образцы префронтальной коры мозга. Экстракция РНК производилась тризолом (Ambion, США). ОТ с применением обратной транскриптазы М-MuLV (Promega, США). Реал-тайм ПЦР (Mx3005P, Stratagene, США) проводили в 10 мкл смеси, содержащей SYBR Green (Синтол, РФ) и праймеры (Beagle, РФ). Данные нормированы к уровню экспрессии гена глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы и рассчитаны в относительных единицах методом 2- $\Delta\Delta C_t$. Различия считали статистически значимыми при значении $p < 0.05$.

Результаты: Уровень мРНК определяли на 1-е, 3-ьи и 7-е сут. после отмены этанола. Уровень мРНК TLR4 спустя 1 сут. был повышен на 60%, через 3 сут. снизился до уровня контроля, на 7-е сут. уровень был ниже уровня контроля на 50%. При исследовании уровня мРНК HMGB1 наблюдается сходная закономерность, уровень мРНК HMGB1 был повышен на 125,6% на 1-е сут. до уровня контроля снизился на 3 сут., на 7-е сут. был ниже на 50% в сравнении с группой контроля. Уровень мРНК цитокинов на 1 сут. увеличился на 93,8% для IL1 β и на 107% для TNF α , на 3-и сут. постепенно снижался с изменениями, составляющими приблизительно 5,0% для IL1 β и 55,1% для TNF α . На 7-е сут. уровень мРНК цитокинов был восстановлен до уровня контроля.

Выводы: Длительной алкоголизацией приводит к дисрегуляции экспрессии цитокинов, TLR4 и HMGB1 в условиях отмены алкоголя. В изменениях уровней мРНК TLR4 и HMGB1 наблюдается сходная закономерность, что указывает на их физиологическую взаимосвязь. Полученные данные еще раз подтверждают, что в активации нейроиммунной системы вовлечены, как TLR4, так и его эндогенный агонист HMGB1. Изучая данные каскады реакций, открывается возможность для фармакологической коррекции патологий нервной системы.