

соответственно по отношению к контролю. Данный показатель для группы фотооблучения с фотолоном составил 55 % по отношению к контролю. Показатель цитостатического эффекта $ЭК_{50}$ составил $0,17 \pm 0,03$ мкг/мл для ЦП, $0,05 \pm 0,01$ мкг/мл — для ЦП с фотооблучением. Отмечено сокращение количества опухолевых клеток HeLa с $59,33 \pm 4,86 \times 10^4$ (ЦП 0,05 мкг/мл) до $44,0 \pm 2,39 \times 10^4$ для ЦП 0,05 мкг/мл с фотооблучением ($p = 0,022$); с $46,0 \pm 2,26 \times 10^4$ (ЦП 0,1 мкг/мл) до $38,5 \pm 2,26 \times 10^4$ для ЦП 0,1 мкг/мл с фотооблучением ($p = 0,044$); с $43,88 \pm 4,13 \times 10^4$ (ЦП 0,2 мкг/мл) до $33,25 \pm 2,14 \times 10^4$ для ЦП 0,2 мкг/мл с фотооблучением ($p = 0,048$).

Заключение. Полученные результаты в эксперименте на культуре клеток карциномы шейки матки человека HeLa свидетельствуют о синергетическом действии комбинации фотодинамической терапии с фотолоном и ЦП.

*Ю.В. Алексеев¹, Е.В. Давыдов², Г.В. Пономарев³,
В.Ю. Шленский², А.В. Иванов⁴*

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОДУКТОВ ФОТОЛИЗА 2,4-ДИ(1-МЕТОКСИЭТИЛ) — ДЕЙТЕРОПОРФИРИНА-IX (ДИМЕГИНА) В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

¹ФГБУ ГНЦ ЛМ ФМБА России, Москва;

²Ветеринарная клиника «Велес-Текстильщики», Москва;

³ФГБНУ «НИИ биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича», Москва;

⁴ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Введение. Известно, что продукты фотолиза фотосенсибилизаторов порфиринового ряда, в том числе их долгоживущие перекиси, обладают биологической активностью, сохраняя при этом тропность, присущую порфиринам к пролиферирующим клеткам и микроорганизмам. Применение растворов облученных порфиринов может найти широкое применение в различных областях медицины.

Цель исследования — изучить воздействие продуктов фотолиза димегина на ряд микроорганизмов *in vitro*.

Материалы и методы. В работе были использованы: лазерный аппарат «АСТ» (ООО «Панков-медикал») мощностью 0,8 Вт, $\lambda \approx 405$ нм; музейные штаммы *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*; питательная среда для выращивания хемоорганотрофных бактерий мясоептонный агар; растворы димегина с различной концентрацией. К 0,5 мл бактериальных культур добавляли 0,5 мл облученного раствора димегина с последующим посевом на специальные среды. Облучение проводилось в стеклянной кювете 1,0 мл диаметром 1 см² с расстояния 5 см в течение 5 мин (240 Дж/см²). Контролем являлось добавление к бактериальным культурам соответствующих концентраций необлученного димегина.

Результаты. В опытной группе наблюдалось подавление роста всех бактерий при концентрации димегина 0,0001 и 0,00001 мг в 0,5 мл, более выраженное для *S. aureus* и *S. enteritidis*. В контрольной группе подавления роста не наблюдалось.

Заключение. Результаты исследований подтверждают возможность использования продуктов фотолиза порфиринов в практических целях и, вероятно, при терапии он-

кологических заболеваний. Перспективным является изучение условий получения наиболее активных химических соединений этого ряда, в том числе подбор порфиринов с наибольшим выходом долгоживущих перекисей, параметров и длин волн излучения в спектре их поглощения, определения времени их существования в различных средах и биологических объектах, а также накопления в патологически измененных тканях.

*Н.Н. Андропова¹, С.А. Цурка², Ж.Р. Черкасова²,
Г.Б. Смирнова¹, Ю.А. Борисова¹, Е.М. Трещалина¹*

БИОДОСТУПНОСТЬ ПЕРОРАЛЬНОГО α -ФЕТОПРОТЕИНСОДЕРЖАЩЕГО НЕКОВАЛЕНТНОГО КОМПЛЕКСА АИМПИЛА НА МОДЕЛИ «ВЫВЕРНУТЫХ МЕШОЧКОВ» ИЗОЛИРОВАННОГО ОТРЕЗКА ТОНКОЙ КИШКИ КРЫС

¹ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва;

²ООО «ФармАксесс», Москва

Введение. Для пероральных белковых нековалентных комплексов, в том числе комплекса α -фетопротеина и известного индуктора апоптоза (Аимпила), всасывание происходит, как правило, в нижних отделах тонкой кишки, а попадание во внутреннюю среду организма — различными вариантами пиноцитоза. Прохождение агента через стенку кишки (интернализация) контролируют с помощью люминисцентной метки в транспортной части комплекса. Доказательство интернализации комплекса Аимпила при пероральном введении является необходимым этапом для проведения доклинического изучения на животных.

Цель исследования — оценка биодоступности перорального комплекса Аимпила на модели перфузии изолированного отрезка тонкой кишки крыс.

Задачи исследования. 1. Модификация методики получения изолированного отрезка тонкой кишки крысы для Аимпила. 2. Изучение всасывания комплекса Аимпила в тонкой кишке крыс по динамике концентрации акридиновой метки.

Материалы и методы. Исследование выполнено на крысах-самках с массой тела 150–200 г. Метод «вывернутых мешочков» изолированных отрезков тонкой кишки модифицирован заменой перевязки отрезка кишки фиксацией их клипсами с двух сторон без перфузии. Использованы комплекс Аимпила в пероральной лекарственной форме (ООО «ФармАксесс», РФ) и акридин NHS-эфир (Toronto Pharmaceuticals, Канада) для люминисцентного окрашивания препаратов. Комплекс Аимпила — акридин в концентрации 1,0 мкг/мл добавляли в инкубационную среду (раствор Рингера—Локка, $t = 37$ °C). Прохождение меченого соединения через стенку кишки фиксировали через 30 мин после введения в инкубационную среду (время жизнеспособности отрезка) и трехкратной отмывки отрезков под контролем люминисцентной метки. Интенсивность люминисценции измеряли в относительных световых единицах (RLU, relative light units), 1 RLU = 1,0 фемтомоль (10^{-15} моль) аденозинтрифосфата.

Результаты. Показано, что исходное значение люминисценции комплекса Аимпила — акридин в инкубационной среде составляло 1073714 RLU. Уровень люминисценции меченого препарата в просвете отмытых «вывернутых

мешочков», определенных в 4 изолированных отрезках тонкой кишки, составлял 425–829 RLU, максимальный уровень 0,08 % от исходного значения. Неспецифическая люминесценция среды и следовая люминесценция отрезков кишки после трехкратной отмывки, величины которых были предельно малы и колебались от 30 RLU и 50 RLU соответственно, не учитывались.

Заключение. Полученные данные позволяют считать, что меченый акридином пероральный комплекс Аимпила после однократного введения в инкубационную среду интернализуется через стенку тонкой кишки крысы в количестве до 0,08 % от введенной концентрации. Незначительная концентрации препарата, поступающая в организм при однократном введении, позволяет считать оправданным эмпирически найденный на животных многократный терапевтический режим применения комплекса Аимпила.

Д.А. Афанасьева, М.А. Барышникова, О.С. Бурова, А.П. Полозкова, Т.Н. Заботина, А.Ю. Барышников

АКТИВАЦИЯ ИНИЦИАТОРНЫХ КАСПАЗ-8 И -9 ПОД ВЛИЯНИЕМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ АРАНОЗЫ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Введение. Ранее нами было показано, что некоторые клеточные линии меланомы человека устойчивы к аранозе в традиционной лекарственной форме, но чувствительны к липосомальной. Подобное поведение клеток может объясняться существованием различных путей индукции клеточной гибели.

Цель исследования — определение пути индукции апоптотической гибели клеток после воздействия двух лекарственных форм аранозы — лиофилизата для приготовления раствора для инъекций и липосомальной — по активации каспаз-8 и -9 в клеточных линиях меланомы человека.

Материалы и методы. Исследования проводили на двух CD95⁺-клеточных линиях меланомы человека: mel Kog, mel Ibg и на трех линиях, на которых отсутствовала экспрессия мРНК рецепторов внешнего пути апоптоза: mel Z, mel Mtp и mel Mtp clone X. Клеточные линии сажали на 6-луночные планшеты, через сутки в лунки добавляли лекарственные формы аранозы — лиофилизат для приготовления раствора для инъекций (араноза-лио) и липосомальную в концентрации 1 ИК₅₀. Контролем служили клетки, которые инкубировали в тех же условиях, но без препарата. Через 8, 24 и 48 ч проводили определение активных каспаз с помощью Caspase 8 и Caspase 9 (active) FITC Staining Kit (Abcam) на проточном цитофлуориметре.

Результаты. Под действием аранозы-лио с увеличением времени инкубации уровень каспазы-8 и -9 постепенно повышался до 15 % на клеточных линиях mel Z, mel Mtp и mel Mtp clone X. Для линии mel Kog уровень каспазы-8 составил 19,5 (8 ч), 63,7 (24 ч), 64,2 % (48 ч), каспазы-9 — 9,4 (8 ч), 93,6 (24 ч), 98,5 % (48 ч). Для линии mel Ibg уровень каспазы-8 составил 8,5 (8 ч), 35,3 (24 ч), 72,3 % (48 ч), а уровень каспазы-9 составил 7,7 (8 ч), 25,4 (24 ч), 59,5 % (48 ч). Под действием липосомальной аранозы с увеличением времени инкубации уровень каспазы-8 и -9 постепенно повышался до 15 % на клеточных линиях mel Z и mel Mtp, а на mel Mtp clone X — до 21 и 25 соответственно.

Для линии mel Kog уровень каспазы-8 составил 45,2 (8 ч), 73,2 (24 ч), 84,9 % (48 ч), каспазы-9 — 37,9 (8 ч), 93,7 (24 ч), 98,5 % (48 ч). Для линии mel Ibg уровень каспазы-8 составил 9,8 (8 ч), 25,6 (24 ч), 64,5 % (48 ч), каспазы-9 — 6,4 (8 ч), 23,4 (24 ч), 65,3 % (48 ч).

Заключение. Инкубация клеток с обеими лекарственными формами аранозы сопровождалась повышением уровней обеих каспаз, что указывает на активирование и внешнего, и митохондриального путей апоптоза. На клеточных линиях mel Z, mel Mtp и mel Mtp clone X, на которых отсутствовали рецепторы внешнего пути индукции апоптоза, обе лекарственные формы аранозы повышали активность инициаторных каспаз в меньшей степени, чем на CD95⁺-линиях клеток mel Ibg и mel Kog. Таким образом, индукция апоптоза аранозой более выражена при наличии рецепторов внешнего пути апоптоза.

Б.Б. Ахмедов, А.К. Аллахвердиев, М.М. Давыдов, Б.Е. Полоцкий

ОПЫТ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЛЕГОЧНЫХ МЕТАСТАЗОВ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Введение. При колоректальном раке (КРР) метастазы выявляются у 20–25 % больных при установлении диагноза, еще у 20–25 % после удаления первичной опухоли. Для большинства пациентов, имеющих метастазы в легких, хирургическое их удаление может быть единственной реальной надеждой на значительное увеличение продолжительности жизни, а иногда и выздоровление.

Цель исследования — определить роль хирургического метода в комплексном лечении больных с метастатическими опухолями легких.

Материалы и методы. В торакальном отделении с 2000 по 2014 г. выполнено 146 оперативных вмешательств по поводу метастазов КРР.

Результаты. Торакотомным доступом оперированы 120 (82 %) пациентов, видеоторакоскопически — 26 (18 %). Наиболее часто выполнялись атипичные резекции — у 78 (53 %), лобэктомии — у 59 (40 %), пневмонэктомий выполнено 6 (4 %), сегментэктомий — 3 (2 %). После открытых оперативных вмешательств осложнения составили 6,8 % (при летальности 1,3 %), после торакоскопических вмешательств — 2,3 %. Общая 1-, 3- и 5-летняя выживаемость 146 больных составила 96,7; 73,3 и 61,2 %. При сравнении результатов хирургического лечения больных КРР с метастазами в легкие анализ показал статистически достоверное преимущество выживаемости у пациентов с длительностью безрецидивного периода < 24 мес и радикальным удалением всех определяемых метастатических узлов. Пол, возраст, объем хирургического лечения (атипичная или типичная операция), характер поражения (солитарный, единичный) и размер метастазов достоверно не влияли на прогноз. Радикальность хирургического вмешательства, длительность безрецидивного периода < 24 мес и нормальный уровень раково-эмбрионального антигена в крови достоверно коррелировали с более благоприятным прогнозом. Следует отметить, что первичные и повторные торакальные вмешательства по поводу метастазов КРР в легкие характеризуются низ-