

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. Барышников, 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-

кими операционно-анестезиологическим риском и послеоперационной летальностью. Наличие экстрапульмональных метастазов, если имеется полная уверенность в возможности их радикального удаления, не является противопоказанием к операции.

Заключение. С учетом устойчивости метастазов КРР ко всем видам консервативной терапии хирургическое лечение, включая и повторные операции, на сегодняшний день является полностью оправданным и единственно реальным эффективным методом лечения.

С.Б. Ахметова

ИЗУЧЕНИЕ ТОКСИЧНОСТИ СЕСКВИТЕРПЕНОВЫХ ЛАКТОНОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ НА КУЛЬТУРЕ КЛЕТОК *PARAMECIUM CAUDATUM*

КГМУ, Караганда, Республика Казахстан

Введение. В настоящее время такие биологические модели, как инфузории, широко используются в экспериментальной фармакологии в токсикологических исследованиях. Скорее это связано с тем, что парамеции обладают высокой чувствительностью к изменениям внешней среды, как индикаторы дополнительного биоскрининга. Известно, что многие биологически активные вещества способны вызывать развитие реакции в живых клетках, однако исследования диэтилфосфита арглабина, диэтиламиноарглабина, диметиламиноарглабина, бромпроизводного арглабина, бромкарбен-производного арглабина на подобного рода биологических моделях не проводили.

Цель исследования — оценка фармакологических эффектов сесквитерпеновых лактонов и их производных при совместной инкубации с клетками инфузорий *Paramecium caudatum* на их жизнеспособность.

Материалы и методы. Для скрининга на одноклеточной модели использовали диэтилфосфит арглабина, диэтиламиноарглабин, диметиламиноарглабин, бромпроизводное арглабина, бромкарбен-производное арглабина. Культуру клеток *Paramecium caudatum* (дикий штамм) выращивали на среде с добавлением дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* в качестве источника питания. Клетки, взятые в стационарной фазе роста, инкубировали 30 мин с исследуемым веществом в концентрации 10 мкл. Для оценки эффектов действия исследуемых веществ использовали выживаемость клеток, линейную скорость их движения. Концентрацию живых клеток парамеций определяли подсчетом клеток с использованием камеры Горяева, микроскопа и фотонасадки на микроскоп на USB-камеру 14 Мпикс, которая позволяет подсчитывать число инфузорий, попадающих в поле зрения микроскопа, а также линейную скорость их движения. При оценке выживаемости за единицу принимали число клеток в интактной культуре (без индукции арглабина и его производных).

Результаты. При выращивании инфузорий в интактных условиях инкубации с арглабином и его производными препараты в исследуемой концентрации не проявили токсического действия, не влияли на рост и жизнеспособность инфузорий, а также не изменяли скорость их движения, кроме образца бромкарбен-производного арглабина. Инфузории, подвергнутые инкубации с бромкарбен-производным арглабина, обладали существенно более высокой

чувствительностью к действию вещества, изменяли траектории движения по сравнению с интактными парамециями. В то же время бромкарбен-производное арглабина снижало выживаемость инфузорий. Степень выживаемости парамеций при действии бромкарбен-производного арглабина была в 2 раза ниже, чем в контроле.

Заключение. Экспериментальные исследования показали, что инфузории *Paramecium caudatum* достаточно чувствительны для проведения данного теста, что выражается в гибели части клеток уже после 30-минутной инкубации с бромкарбен-производным арглабина.

Е.М. Бакурова, Б.Г. Борзенко, И.В. Василенко, Р.Б. Кондратюк, Б.П. Кондратюк

ТИМИДИНФОСФОРИЛАЗА И ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ ФТОРПИРИМИДИНАМИ

ДонНМУ им. М. Горького, ДОПЦ, Донецк, Украина

Введение. Препараты группы 5-фторурацила (5-ФУ) широко используются при лечении больных первично и вторично диссеминированными формами аденокарцином (АК) различной локализации. Как препараты 1-й линии терапии распространенного рака желудка, кишечника, молочной железы, они могут быть применены и в составе схем, и в виде монотерапии. Выбор препарата и режима его дозирования для пациентов с неблагоприятным прогнозом, имеющих метастатическое поражение печени и/или легких, крайне важен, во многом предопределяет результат лечения и качество жизни больного. Тимидинфосфориллаза (ТФ, ЕС 2.4.2.4, также известная как PD-ECGF (platelet-derived endothelial cell growth factor)) — ангиогенный фермент, реализующий опухолевый катаболизм фторафура, 5-дезоксид-5-фторуридина (метаболит капецитабина), флутулона в 5-ФУ. Цитотоксическое действие самого 5-ФУ возможно через его трансформацию в 5-фтордезоксидуринмонофосфат (ингибитор тимидилатсинтазы) при сочтенной трансферазной активности ТФ и тимидинкиназы. Также известно, что индивидуальная эффективность препаратов зависит от ТФ.

Цель исследования — одновременно изучить фосфориллазную и трансферазную активности фермента в АК.

Материалы и методы. Выполнено спектрофотометрическое исследование видов активности ТФ в тканях опухолей (48 АК желудка, кишечника, 40 АК легких) и в контроле (край резекции). Иммуногистохимически определялись специфический маркер эндотелия сосудов (CD34), а также маркер пролиферации Ki-67.

Результаты. Во всех опухолях преобладал лишь один из видов активности ТФ. Например, если ее трансферазная (анаболическая) активность в опухолях превышала контроль ($187,48 \pm 22,03$ и $106,71 \pm 15,21$ нмоль/мин·мг; $p < 0,05$), фосфориллазная (катаболическая) активность была низкой. Соответственно, катаболическая активность ТФ в АК желудка составила $21,92 \pm 4,60$ нмоль/мин·мг (контроль — $57,82 \pm 7,99$ нмоль/мин·мг; $p < 0,01$), в АК колоректальном раке — $25,50 \pm 5,48$ нмоль/мин·мг (контроль — $47,22 \pm 6,76$ нмоль/мин·мг; $p < 0,01$), при раке легкого — $33,84 \pm 13,87$ нмоль/мин·мг (контроль — $62,04 \pm 6,40$ нмоль/мин·мг; $p < 0,01$). Это ведет к повышению уровней тимидина — суб-