

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. Тимидинфосфорилаза (ТФ, ЕС 2.4.2.4, также известная как PD-ECGF (platelet-derived endothelial cell growth factor)) — ангиогенный фермент, реализующий опухолевый катаболизм фторафура, 5-дезоксидеозокси-5-фторуридина (метаболит капецитабина), фуртулона в 5-ФУ. Цитотоксическое действие самого 5-ФУ возможно через его трансформацию в 5-фтордезоксидеозоксиуридинмонофосфат (ингибитор тимидилатсинтазы) при сочтанной трансферазной активности ТФ и тимидинкиназы. Также известно, что индивидуальная эффективность препаратов зависит от ТФ.

Цель исследования — одновременно изучить фосфорилазную 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; $p < 0,05$), фосфорилазная (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-

страфа для тимидинкиназы — маркера пролиферации. Действительно, установлена прямая связь анаболической активности ТФ с уровнями экспрессии Ki-67 в АК (показатель корреляции Спирмена $\rho = 0,415$; $p < 0,05$). В ряде опухолей (преимущественно при раке легкого), где, наоборот, преобладала катаболическая активность ТФ, создавались индивидуальные условия для накопления продуктов реакции — тимина и 2-дезоксидрибозы (стимуляторов ангиогенеза). Между индивидуальными значениями катаболической активности ТФ в этой выборке и уровнями экспрессии CD34 установлена прямая корреляционная связь ($\rho = 0,668$; $p < 0,05$).

Заключение. Одновременное исследование видов активности ТФ индивидуально в АК различной локализации может служить биохимическим критерием выбора фторпиримидина. Так, АК с высокой анаболической активностью ТФ способны активно метаболизировать 5-ФУ. В то же время преобладание фосфорилазной активности обеспечит трансформацию, эффекты предшественников, например капецитабина. Также может быть показана и антиангиогенная терапия, так как катаболическая активность ТФ коррелирует с активацией ангиогенеза.

А.А. Балакина, В.А. Мумятова, В.Д. Сень, А.А. Терентьев
ВЛИЯНИЕ АМИНОНИТРОКСИЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ ПЛАТИНЫ (IV) НА ОКСИДАТИВНЫЙ СТАТУС КЛЕТОК ЛИНИИ MCF-7 ПРИ ИНГИБИРОВАНИИ ФУНКЦИЙ БЕЛКА P53

ФГБУН ИППХ РАН, Черноголовка, Московская область

Введение. В настоящее время побочные эффекты и высокую токсичность противоопухолевых препаратов платиновой группы связывают с нарушениями про- и антиоксидантного баланса и накоплением активных форм кислорода (АФК). Нитроксильные радикалы являются антиоксидантами и проявляют разнообразную биологическую активность: способны реагировать с активными радикалами, выступать в качестве катализаторов редокс-реакций и миметиков ферментативных систем. В связи с этим актуальным является изучение роли нитроксильных радикалов в составе платина (IV) — нитроксильных комплексов в механизмах противоопухолевого действия.

Цель исследования — изучение активности антиоксидантной системы в ответ на действие аминитроксильных комплексов платины различной структуры в условиях подавления функций супрессора опухолей p53.

Материалы и методы. Методология работы включает использование культуры клеток аденокарциномы молочной железы человека MCF-7. Клетки обрабатывали исследуемыми комплексами в присутствии пифитрина- α — ингибитора p53, а затем исследовали экспрессию генов *SOD2*, *GPX1*, *P21* и определяли содержание маркеров окислительного стресса. Экспрессию генов изучали методом полимеразной цепной реакции в реальном времени, восстановленный глутатион определяли по реакции с 5,5'-дителибином (2-нитробензойной кислотой), малоновый диальдегид (МДА) — по реакции с тиобарбитуровой кислотой.

Результаты. Показано, что все изученные комплексы вызвали накопление МДА в опухолевых клетках после 12 ч действия. Обнаруженное увеличение показателя в 3–4 раза по сравнению с контролем говорит об индукции обра-

зования АФК и развития окислительного стресса. Выявлено, что комплексы платины (IV) не оказывают существенного влияния на содержание восстановленного глутатиона в опухолевых клетках. Однако ингибирование белка p53 вызывало значительное снижение концентрации глутатиона как в контроле, так и в экспериментальных образцах. Обнаружено, что изученные комплексы индуцировали существенное увеличение экспрессии генов *GPX1*, *SOD2* и *P21*. Подавление функций p53 приводило к значительному снижению экспрессии изученных генов.

Заключение. Выявленная взаимосвязь между подавлением функций p53 и изменениями в функционировании антиоксидантной системы говорит о важной роли белка p53 в механизмах клеточного ответа на уровне окислительно-восстановительного баланса при действии аминитроксильных комплексов платины.

Н.П. Бгатова, И.С. Куликова, Ю.С. Гаврилова, Ю.И. Бородин, В.И. Коненков

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МАРКЕРОВ ПРОЛИФЕРАЦИИ, АНГИО- И ЛИМФАНГИОГЕНЕЗА ПРИ ГИПЕРКЕРАТОЗЕ И ПЛОСКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ НИЖНЕЙ ГУБЫ

НИИКЭЛ, Новосибирск

Введение. В последнее время возросла заболеваемость плоскоклеточным раком нижней губы (РНГ). По данным статистики, рак губы диагностируется чаще всего на III–IV стадиях. Неблагоприятный прогноз плоскоклеточного РНГ связан с метастазированием в регионарные лимфатические узлы. Для данной онкопатологии актуальной является ранняя диагностика злокачественного роста, которая позволит избежать травмирующих оперативных вмешательств и возможного метастазирования.

Цель исследования — выявление лимфангиогенеза, ангиогенеза и пролиферативной активности клеток при гиперкератозе, плоскоклеточном ороговевающем и неороговевающем РНГ.

Материалы и методы. В исследование были включены 3 группы больных: 1-я группа была представлена 22 пациентами с гиперкератозом нижней губы; 2-я состояла из 15 больных с плоскоклеточным неороговевающим РНГ I стадии (T1N0M0); 3-я группа была образована 34 лицами с плоскоклеточным ороговевающим РНГ I стадии (T1N0M0). Биоптаты нижней губы из очага поражения обрабатывали по стандартной методике для получения парафиновых срезов для иммуногистохимического окрашивания. Для выявления маркеров пролиферации, кровеносных и лимфатических сосудов использовали моноклональные антитела к Ki-67 (Novocastra), CD34, Podoplanin (Monosan), LYVE-1 (Abcam). Оценивали объемную плотность кровеносных и лимфатических сосудов, численную плотность пролиферирующих клеток.

Результаты. Наименьшие значения объемной плотности CD34⁺-кровеносных, LYVE-1⁺- и Podoplanin⁺-лимфатических сосудов и численной плотности пролиферирующих клеток (Ki-67⁺-клеток) были выявлены при гиперкератозе (предраке) нижней губы. Было показано, что при неороговевающей форме плоскоклеточного РНГ в опухолевом узле на 88 % больше объемная плотность CD34⁺-кровенос-