

2 нед ЛТ. Больному в ходе ЛТ ректально вводили «Колегель-диск» с наночастицами серебра с экспозицией до 6–8 ч 2 раза в сутки (утром и за 1 ч до сна).

Результаты. В результате лечения в 1-й группе полный регресс (ПР) достигнут у 1 пациента, частичный регресс (ЧР) – у 15, стабилизация (Ст) – у 3, прогрессирование (Пр) – у 1. Во 2-й группе ПР опухоли диагностирован у 3 пациентов, ЧР – у 17. В 3-й группе ПР опухоли диагностирован у 7 пациентов, ЧР – у 13. Кровомазание проходило к 4–6-му дню использования дисков с наночастицами серебра. Боли в области рецидива снижались или исчезали к 6–9-му дню лечения. Среди лучевых реакций в 1-й группе тошнота I степени отмечена у 3 пациентов, лучевой ректит I–II степени – у 15, лучевой эпителиит I–II степени – у 4 пациентов; во 2-й группе тошнота I степени – у 7, лучевой ректит I–II степени – у 7, лучевой эпителиит I–II степени – у 6 и у 6 больных лучевых реакций не отмечено; в 3-й группе тошнота I степени наблюдалась у 7 пациентов, лучевой ректит I–II степени – у 9, лучевой эпителиит I–II степени – у 8 и у 3 пациентов лучевых реакций не отмечено.

Заключение. ЛТ в режиме динамического фракционирования стабилизирует патологический процесс и приводит к регрессу опухоли. Использование «Колегель-диска» на основе альгината натрия с частицами серебра снижает общую токсичность лечения и позволяет завершить лечение в запланированный срок.

К.А. Миронова, Б.Г. Борзенко, Р.В. Ищенко
НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА В ЛИМФОЦИТАХ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА

ДонНМУ им. М. Горького, Донецк, Украина

Введение. Аденозиндезаминаза (АДА) и лактатдегидрогеназа (ЛДГ) – ферменты энергообмена клеток, влияющие на их функциональное состояние. Резкое снижение активности АДА может приводить к нарушению функции Т- и В-клеток. Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа (Г-6-ФДГ) принадлежит к системе антиоксидантной защиты, ключевой фермент цикла которого поставляет НАДФН₂ и фосфопентозы, необходимые для пластических и репаративных процессов в клетках.

Цель исследования – провести сравнительное изучение активности ЛДГ, АДА и Г-6-ФДГ в лимфоцитах крови больных раком желудочно-кишечного тракта и раком легкого (РЛ).

Материалы и методы. Спектрофотометрически исследована активность ЛДГ, АДА и Г-6-ФДГ в лимфоцитах у 84 пациентов с раком желудка (РЖ, $n = 23$), кишечника (РК, $n = 27$) и РЛ ($n = 34$), стадии Т3–4N0–XM0–1, в возрасте от 50 до 70 лет.

Результаты. Установлено однонаправленное изменение активности исследуемых ферментов в лимфоцитах больных с различной локализацией опухоли. Активность ЛДГ достоверно увеличена у всех больных по сравнению с контролем и составила $3,8 \pm 0,1$ нмоль/мин $\times 10^6$ при РЖ; $3,3 \pm 0,2$ нмоль/мин $\times 10^6$ при РК; $3,6 \pm 0,2$ при РЛ ($2,5 \pm 0,1$ нмоль/мин $\times 10^6$, $p < 0,001$). Активность АДА достоверно снижена: $18,5 \pm 1,6$ при РЖ; $8,9 \pm 1,5$ при РК; $23,5 \pm 3,9$ при РЛ ($52,1 \pm 6,7$ нмоль/мин $\times 10^6$; $p < 0,001$). Активность

Г-6-ФДГ достоверно увеличена: $3,3 \pm 0,6$ при РЖ; $2,0 \pm 0,4$ при РК; $3,1 \pm 0,8$ при РЛ ($1,4 \pm 0,3$ нмоль/мин $\times 10^6$; $p < 0,001$). Параллельно исследована активность этих ферментов в лимфоцитах крови, отходящей непосредственно от опухоли. Полученные величины активности достоверно выше таковых в венозной крови. Найдена линейная корреляционная связь между активностью АДА и Г-6-ФДГ ($r = 0,533$; $p = 0,019$) и АДА и ЛДГ ($r = 0,711$; $p < 0,001$) в лимфоцитах крови, отходящей непосредственно от опухоли при РК.

Заключение. Таким образом, ферментативный статус клеток иммунной системы здоровых людей значительно отличается от статуса онкологических больных. Повышение активности ЛДГ лимфоцитов крови больных РЖ, РК и РЛ отражает интенсификацию процессов анаэробного окисления глюкозы в лимфоцитах. Снижение активности АДА приводит к накоплению аденозина и способствует его проапоптозному эффекту и нарушению иммунного ответа. Возрастание активности Г-6-ФДГ у больных – повышение активности реакций антиоксидантной системы защиты – по-видимому, указывает на функциональное напряжение адаптивных и защитных систем в лимфоцитах в условиях иммунодефицита.

*В.О. Мирончик, Н.К. Юркитович,
В.А. Алиновская, Т.Л. Юркитович*

ПОЛУЧЕНИЕ И ИЗУЧЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ФОСФАТОВ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ В КАЧЕСТВЕ НОСИТЕЛЕЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ВЕЩЕСТВ

НИИ ФХП БГУ, Минск, Республика Беларусь

Введение. Интенсивное развитие химии биополимеров обусловлено непрерывно растущим уровнем медицинских технологий и возникающей в связи с этим необходимостью создания изделий и средств на основе синтетических и природных полимеров для восстановления и обеспечения нормальной жизнедеятельности организма. Одним из основных требований, предъявляемых к биополимерам, является биосовместимость – способность полимера встраиваться в организм, не вызывая побочных клинических проявлений. В настоящее время предпочтение отдается биоактивным материалам, которые вступают в специфические взаимодействия с организмом и стимулируют конкретные процессы. Наибольший интерес для создания таких биополимеров представляют полисахариды и прежде всего целлюлоза, макромолекулы которой состоят из ангидроглюкопиранозных звеньев, соединенных β -гликозидной связью, и не содержат структурных единиц, которые могли бы оказывать токсическое воздействие на организм.

Цель исследования – определение оптимальных условий получения высокозамещенных фосфатов целлюлозы путем этерификации фосфорилирующей смесью «трибутилфосфат – ортофосфорная кислота – оксид фосфора (V)», изучение физико-химических и медико-биологических свойств полученных образцов и определение возможности использования их в качестве биодеструктурируемого носителя противоопухолевых веществ.

Материалы и методы. В качестве исходного целлюлозного материала использовали трикотажное полотно. Реакцию этерификации целлюлозы осуществляли свежеприго-

товленной фосфорилирующей смесью при атмосферном давлении, температуре 20–60 °С, в течение 1–14 сут. Структуру, состав и размеры полученных образцов исследовали методами потенциометрического титрования, инфракрасной спектроскопии и ³¹P-спектроскопии ядерного магнитного резонанса, элементного анализа, рентгенофазового анализа, сканирующей электронной микроскопии и атомно-силовой микроскопии.

Результаты. При фосфорилировании в вышеописанных системах были получены фосфаты целлюлозы с содержанием фосфорнокислых групп в интервале 0,2–4,9 ммоль/г, степенью набухания 2,4–119 г/г, относящиеся к классу малотоксичных веществ, способные к гелеобразованию. Результаты исследований показали, что содержание фосфора и степень набухания в значительной степени зависят от продолжительности реакции и температуры процесса. При этом следует отметить, что увеличение температуры и времени реакции способствует накоплению фосфора, в то время как степень набухания проходит через максимум. Так, максимум набухания (112 г/г) фосфатов целлюлозы, полученных при 30 °С, достигается при фосфорилировании в течение 6 сут, а при 40 °С (119 г/г) – за 4 сут.

Заключение. На основании проведенных исследований предложен способ получения биодеструктурируемых полимеров на основе высокозамещенных фосфатов целлюлозы, которые могут быть использованы в качестве носителей противоопухолевых веществ в силу их физико-химических свойств.

С.М. Мирошниченко, А.Н. Дударев, Т.А. Ткаченко, А.Ю. Городецкая, С.И. Давыденко, И.Ф. Усынин

ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСА СТАУРОСПОРИНА С АПОЛИПОПРОТЕИНОМ А-1 НА КЛЕТочНУЮ ПРОЛИФЕРАЦИЮ

ФГБНУ «НИИ биохимии», Новосибирск

Введение. Стауроспорин (СТ) является противоопухолевым препаратом, способным вызывать апоптоз опухолевых клеток с фенотипом лекарственной устойчивости. Однако его использование затруднено в связи с цитотоксичностью по отношению к здоровым клеткам и плохой фармакокинетикой. Создание липосом с более низкими концентрациями СТ позволило снизить его токсичность. Аполипопротеин А-1 (АпоА-1), основной белок липопротеинов высокой плотности (природные переносчики), имеет амфипатические α -спирали, способные связывать плохо растворимые в воде молекулы. Показана его роль в транспорте холестерина, гормонов, жирорастворимых витаминов, ксенобиотиков.

Цель исследования – изучить влияние комплекса СТ с АпоА-1 на удвоение ДНК высокопролиферирующих клеток.

Материалы и методы. Липопротеины выделяли из плазмы крови человека методом изоплотностного ультрацентрифугирования в растворе КВг. АпоА-1 экстрагировали смесью бутанола с диизопропиловым эфиром с последующим высаливанием сульфатом аммония. Чистоту АпоА-1 оценивали с помощью электрофореза в полиакриламидном геле. Пролиферацию клеток оценивали по включению [³H]-тимидина («Изотоп», Россия) в ДНК. Для этого за 2 ч до окончания эксперимента в культуральную среду вноси-

ли 2,0 мКю/мл. Радиоактивность проб измеряли на жидкостном сцинтилляционном счетчике Mark-III (США). Скорость биосинтеза ДНК рассчитывали в импульсах в 1 мин на 10⁶ клеток. Клетки линии ТНР-1 и мышинной меланомы В16-F10 культивировали в среде RPMI-1640 («ПанЭко», Россия) в присутствии СТ или комплекса СТ с АпоА-1 в течение 4 ч, концентрация СТ (Sigma) изменялась от 0,5 до 0,005 мкМ.

Результаты. Анализ тушения флуоресценции триптофана в АпоА-1 под влиянием СТ указывает на связывание данного индуктора апоптоза с белком. Полученный комплекс был стабилен в течение исследуемого периода (1 мес) и сохранял способность ингибировать включение [³H]-тимидина в ДНК клеток линии ТНР-1 при меньшей концентрации антибиотика в комплексе с АпоА-1. Комплекс усиливал СТ-индуцированный апоптоз клеток линии ТНР-1. Для исследования включения [³H]-тимидина в ДНК (S-фаза) клеток меланомы В16-F10 использовали СТ в концентрации от не влияющей на данный показатель (0,05 мкМ) до ингибирующей на 70 % (0,5 мкМ). В комплексе с АпоА-1 в первом случае ингибирование составило 41 % от контрольного уровня. Повышение концентрации СТ до 0,1 мкМ в среде культивирования снижало включение [³H]-тимидина на 38 %, комплекс усиливал ингибирующий эффект до 56 %. В дальнейшем СТ в комплексе с АпоА-1 снижал включение [³H]-тимидина в ДНК клеток в большей степени, чем СТ сам по себе.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности использования АпоА-1 для доставки СТ в высокопролиферирующие клетки.

В.А. Мисюрин¹, А.В. Мисюрин¹, Н.А. Лыжко¹, Т.В. Ахлынина¹, Ю.П. Финашутина¹, Л.А. Кесаева¹, А.В. Пономарёв¹, А.Е. Мисюрина², А.А. Крутов², Е.Н. Пушкова¹, О.С. Бурова¹, А.С. Уварова¹, М.А. Барышникова¹

БЕЛОК PRAME СПОСОБЕН ВЛИЯТЬ НА ЭКСПРЕССИЮ СОБСТВЕННОГО ГЕНА

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

²ФГБУ ГНЦ Минздрава России, Москва

Введение. Экспрессия гена *PRAME* при онкологических заболеваниях наблюдается очень часто. Активность белка *PRAME* оказывает негативное влияние на прогноз. Известно, что *PRAME* способен связываться с бактериальными липополисахаридами и пептидогликанами (PAMPs). Данный белок состоит из лейцин-богатых повторов и имеет структуру, сходную с TLR2 (толл-подобный рецептор 2) и белком RI (ингибитор рибонуклеаз). Известно, что TLR2 через NF- κ B активирует экспрессию гена *TLR2*. Согласно современным представлениям, экспрессия гена *PRAME* запускается при связывании неизвестного поверхностного рецептора с PAMPs. Мы располагаем данными, доказывающими наличие белка *PRAME* на поверхности клетки. Мы предполагаем, что мембраносвязанный белок *PRAME* связывается с PAMPs и передает сигнал внутрь клетки, что приводит к активации экспрессии многих генов, в том числе и гена *PRAME*. Кроме того, *PRAME*, подобно белку RI, может обладать способностью защищать РНК от тепловой деградации.