

Результаты. Установлено, что после однократного внутривенного введения арглабина с суточной мочой выводится 0,02 % неизмененного соединения от введенной дозы соответственно. В суточной моче животных помимо нативного арглабина идентифицировано три возможных продуктов превращения: 327 m/z — метоксилированный метаболит арглабина со временем удержания $RT = 2,4$ мин; 311 m/z — тетра-гидроксилированный метаболит арглабина со временем удержания $RT = 6,6$ мин; 410 m/z — конъюгированный метаболит арглабина со временем удержания $RT = 9,5$ мин.

Заключение. Таким образом, полученные экспериментальные данные показали, что в процессах биотрансформации арглабина значительную роль занимают реакции конъюгации и гидроксилирования. В результате конъюгации происходит снижение токсичности лекарственного препарата, что дает основание для более детального изучения биотрансформации арглабина и определения возможных индикаторов безопасного и индивидуализированного подхода.

*С.Г. Захаров¹, В.А. Мисюрин², Т.А. Митина¹,
Е.В. Катаева¹, А.В. Мисюрин², Е.В. Трифонова¹,
К.А. Белоусов¹, Ю.Б. Черных¹, Л.А. Кесаева², А.К. Голенков¹*
**ЭКСПРЕССИЯ ПРОАПОПТОТИЧЕСКИХ ГЕНОВ
В КЛЕТКАХ ПЕРВИЧНОЙ, РЕЦИДИВНОЙ
И РЕЗИСТЕНТНОЙ ФОРМЫ В-ХЛЛ
ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ХИМИОТЕРАПИИ**

¹ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия;

²ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Введение. Полихимиотерапия (ПХТ) хронического В-клеточного лимфоидного лейкоза (В-ХЛЛ) может изменить чувствительность опухолевых клеток к внешнему пути апоптоза, однако неизвестно, какие рецепторы подвержены наибольшим изменениям.

Цель работы. Изучение уровня экспрессии генов, кодирующих основные рецепторы внешнего пути апоптоза в опухолевых клетках первичной, рецидивной и резистентной формы В-ХЛЛ.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 44 пациента (34 мужчины, 10 женщин). Медиана возраста — 60 лет. Пациенты с первично выявленной формой В-ХЛЛ получали курсы ПХТ RFC (ритуксимаб + флударабин + циклофосфан), пациенты с резистентной и рецидивной формами В-ХЛЛ — RB (ритуксимаб + бендамустин). Уровень экспрессии основных генов внешнего пути апоптоза (*DR3*, *DR4/5*, *FAS*, *TNFR2* и *TRAIL*) определяли методом RQ-PCR. Количественную оценку экспрессии проводили относительно экспрессии гена *ABL*; статистический анализ полученных результатов — с использованием программного обеспечения STATISTICA 10.

Результаты. Показано отсутствие зависимости уровня экспрессии основных проапоптотических генов от формы течения В-ХЛЛ (первичный или рецидивный вариант). Медиана уровня экспрессии генов у пациентов всех групп в начале заболевания составляла для *DR3*—25 %, *DR4/5*—246 %, *FAS* — 746 %, *TNFR2*—1020 % и *TRAIL* — 1020 %. В то же время было показано, что при проведении

курса ПХТ происходило повышение уровня экспрессии генов *DR3*—29 %, *DR4/5*—286 %, *FAS* — 791, *TNFR2*—944 % и *TRAIL* — 1256 %. Уровень экспрессии гена *TRAIL* изменился больше, чем уровень экспрессии других рассмотренных генов. Данный эффект зарегистрирован на 4-й день от момента начала курса ПХТ и сопоставим в группах первичных и рецидивных В-ХЛЛ.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют об увеличении уровня экспрессии генов, кодирующих белки внешнего пути апоптоза в клетках В-ХЛЛ при проведении терапии.

*Р.Д. Зильберман¹, В.М. Насек¹, И.П. Локоть²,
П.С. Шабуня¹, С.А. Фатыхова¹, В.К. Левченко¹*

**ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ ТЕМОЗОЛОМИДА
В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ
IN VIVO**

¹ИБОХ НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь;

²Double Bond Pharmaceutical AB, Uppsala, Sweden

Введение. «Темодекс» — оригинальный препарат (РУП «Белмедпрепараты», Беларусь) пролонгированного цитостатического действия с темозоломидом в качестве активного вещества, гелеобразный в приготовленном виде, применяется при локальной химиотерапии опухолей головного мозга. Длительность рассасывания обеспечивается включением темозоломида в состав полимера (фосфата декстрана) методом «двойной иммобилизации» за счет распределения в пространственной сетке гидрогеля и реализации донорно-акцепторных взаимодействий с функциональными группами гелеобразователя. Фармакокинетика темозоломида, иммобилизованного на полимерном носителе, при локальном применении в настоящее время не изучена.

Цель исследования — оценить динамику содержания темозоломида в течение 24 ч с момента внутримозгового введения геля препарата «Темодекс» по его содержанию в гомогенатах головного мозга в экспериментах *in vivo*.

Материалы и методы. Опыты проведены на здоровых половозрелых самцах крыс Вистар и кроликах калифорнийской породы. В зависимости от времени экспозиции препарата формировали группы крыс: 10 мин, 1 и 24 ч ($n = 3-4$), и кроликов: 10, 40 мин, 2 и 5 ч ($n = 4-6$) для кроликов. Животных под общей анестезией (тиопентал натрия) крысам вводили 50 мг/кг в/б, кроликам — 30 мг/кг в/в) фиксировали в стереотаксической установке (Digital Lab Standard Stereotaxic, Stoelting Co., USA). Через трепанационное отверстие шприцом вводили гель препарата «Темодекс» в левую лобную долю: 20 мкл (100 мг темозоломида) — крысам, 60 мкл (300 мг темозоломида) — кроликам. После заданной экспозиции и мгновенной эвтаназии выполняли экстирпацию головного мозга, готовили гомогенаты, в которых определяли содержание темозоломида методом ВЭЖХ-МС на жидкостном хроматографе Agilent 1200 с tandemным масс-детектором Agilent 6410.

Результаты. Содержание темозоломида в тканях головного мозга крыс составило $99,29 \pm 4,32$ мкг (99 % от введенного) через 10 мин, $48,28 \pm 1,71$ мкг (48 %) через 60 мин после введения геля, а через 24 ч темозоломид не обнаруживался. В тканях головного мозга кроликов обнаружено

200,20 ± 28,20 мкг (67 %) через 10 мин, 173,32 ± 25,23 мкг (58 %) через 40 мин, 55,77 ± 18,81 мкг (19 %), спустя 2 ч и 11,19 ± 4,22 мкг (4 %) спустя 5 ч после введения геля.

Заключение. В условиях проведенного эксперимента темозоломид в составе геля «Темодекс» интенсивно метаболизируется в 1-е часы после внутримозгового введения. Остается неясным, происходит ли его усвоение локально. В дальнейшем мы намерены исследовать содержание и распространение метаболитов темозоломида в головном мозге лабораторных животных.

С.В. Зинченко¹, Р.Ш. Хасанов², К.Т. Шакиров³
**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ
 С МЕТАСТАЗАМИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА
 В ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ ШЕИ
 БЕЗ ВЫЯВЛЕННОГО ПЕРВИЧНОГО ОЧАГА**

¹Приволжский федеральный университет, ИФМиБ, Казань, Россия;

²ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия», Казань, Россия;

³ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ», Казань, Россия

Введение. На долю пациентов с метастазами в лимфатические узлы (ЛУ) шеи приходится до 30 % всех пациентов с метастазами злокачественных опухолей без выявленного первичного очага. Диагностическая и лечебная тактика для этой группы пациентов остается нерешенной проблемой.

Цель исследования — выявить достаточность только цитологической верификации диагноза, а также изучить эффективность лечения пациентов данной категории.

Материалы и методы. Произведен анализ медицинской документации 66 пациентов с метастазами плоскоклеточного рака в ЛУ шеи без выявленного первичного очага.

Результаты. Отмечено расхождение между первичным цитологическим заключением и последующим гистологическим у 16 (34 %) из 47 пациентов. Первичный очаг выявляется у 39,4 % пациентов, в среднем спустя 7 мес от момента обращения. Наилучшие показатели демонстрируют пациенты, получившие комплексное лечение и комбинацию лучевой терапии и полихимиотерапии: 1- и 3-летняя выживаемость составляет 91,7 и 64,8 % после комплексного лечения и 87,5 и 72,9 % после химиолучевого лечения, при средней продолжительности жизни 44,6 и 29,9 мес соответственно.

Заключение. Необходима гистологическая верификация диагноза у пациентов с метастазами в ЛУ шеи. Комплексная терапия с хирургическим компонентом пациентов с метастазами плоскоклеточного рака имеет лучшие результаты выживаемости в сравнении с консервативным лечением.

С.В. Зинченко¹, Р.Ш. Хасанов², К.Т. Шакиров²

**КЛАССИФИКАЦИИ МЕТАСТАЗОВ
 ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ
 БЕЗ ВЫЯВЛЕННОГО ПЕРВИЧНОГО ОЧАГА**

¹Приволжский федеральный университет, ИФМиБ, Казань, Россия;

²ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия», Казань, Россия;

³ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ», Казань, Россия

Введение. На сегодняшний день не существует общепринятой и используемой классификации метастазов без выявленного первичного очага, что делает практически невозможным сравнение результатов диагностики и лечения данной категории пациентов.

Цель исследования — создать клинко-морфологическую классификацию метастазов злокачественных опухолей без выявленного первичного очага для удобства статистической обработки, прогнозирования течения заболевания и определения показаний для проведения специфической терапии.

Материалы и методы. Классификация основана на анализе течения, прогноза и выживаемости 581 пациента с метастазами злокачественных опухолей без выявленного первичного очага, обследовавшегося и лечившегося в РКОД МЗ РТ с 1996 по 2012 гг. В основу данной классификации положен принцип распространенности поражения, морфологической принадлежности метастазов, а также возможности локального терапевтического воздействия.

Результаты. Классификация метастазов злокачественных опухолей без выявленного первичного очага:

I группа — локализованное поражение:

А. Поражение лимфатических узлов (ЛУ) (1 либо 2 смежные группы ЛУ).

Б. Поражение органов и тканей (1 легкое, 1 доля печени, локальное поражение костей и мягких тканей, смежных позвонков).

II группа — распространенное поражение:

А. Поражение ЛУ (2 и более группы ЛУ).

Б. Поражение органов и тканей (оба легких, обе доли печени, обе плевральные или брюшная полость, множественное поражение костей и мягких тканей).

В. Сочетанное поражение органов, тканей и ЛУ.

Морфологическая принадлежность метастаза обозначается отдельно с указанием тканевой или органной принадлежности.

Заключение. Предложенный вариант классификации метастазов без выявленного первичного очага, на наш взгляд, поможет клиницистам унифицировать свои подходы к диагностике и лечению данной категории пациентов.