

происходящих в лимфоцитах крови и других органах, можно, изучая активность ферментов лимфоцитов, опосредованно судить о состоянии процессов анаболизма и катаболизма в организме в целом. Известно, что в лимфоцитах обнаружено более 20 энзимов, которые определяют основные функции клетки. Ведущую роль в энергообразовании, окислительных процессах играют дегидрогеназы, биологическая роль которых чрезвычайно велика, они обеспечивают высокий уровень метаболических процессов, протекающих в клетках. К таковым относят сукцинатдегидрогеназу (СДГ), лактатдегидрогеназу (ЛДГ).

**Целью исследования** явилось изучение уровней активности метаболических ферментов и исследование апоптоза лимфоцитов периферической крови у больных раком легкого разной степени тяжести.

**Материал и методы.** Для определения апоптотической активности лимфоцитов использовали метод флуоресцентной микроскопии с красителем Hoechst 33258. Определение проводили на мазках крови и в живой капле суспензии лимфоцитов. Лимфоциты выделяли в градиенте плотности, жизнеспособность лимфоцитов в суспензии составляла не менее 97%. Уровень активности ЛДГ и СДГ лимфоцитов определяли биохимическим и гистохимическим методами. Активность дегидрогеназ в лимфоцитах крови выражали в ферментативных единицах (1 Е=1 мкмоль/мин).

**Результаты.** При исследовании уровней активности ЛДГ и СДГ в лимфоцитах периферической крови обнаружено, что у больных раком легкого II стадии активность данных ферментов снижается соответственно в 2,6 и 1,3 раза, у больных раком легкого III стадии - в 3,2

и 1,6 по отношению к контрольным значениям. Это свидетельствует о снижении интенсивности анаэробных и аэробных энергетических процессов. Выявленные отклонения отражают иммунобиологическое состояние лимфоцитов у больных эпителиальными новообразованиями легких различной степени тяжести. Установленное снижение ЛДГ лимфоцитов больных патологией легких отражает кризис процессов анаэробного превращения углеводов, биологическое значение которого состоит в быстром образовании небольшого количества богатых энергией фосфорных соединений, используемых для целей синтеза. Снижение СДГ лимфоцитов снижает скорость реакций цикла Кребса. На фоне снижения активности ферментов ответственных за энергетические процессы количество апоптотических клеток у больных II и III стадий увеличивается соответственно в 7,5 и 12,4 раза по отношению к контролю. Выявлена взаимосвязь между уровнями активности исследуемых ферментов в лимфоцитах крови и апоптозом лимфоцитов. Так, обнаружена отрицательная взаимосвязь активности СДГ с апоптозом лимфоцитов у больных раком легкого II ( $r = -0,57, p < 0,05$ ) и III ( $r = -0,86, p < 0,05$ ) стадий.

**Выводы.** По результатам исследования можно сделать вывод, что снижение активности энергетических процессов в лимфоцитах у больных раком легкого может являться причиной повышения их апоптотической активности с развитием заболевания. Полученные данные отражают различные фазы дискоординации функционально-метаболических процессов в лимфоцитах или служат частью адаптационного механизма, способствующего мобилизации резервов легкого в условиях повреждения легочной ткани.

## ОТДАЛЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ ПАКЛИТАКСЕЛА НА МУЖСКУЮ РЕПРОДУКТИВНУЮ СИСТЕМУ

О.А. РУМПЕЛЬ

*НИИ фармакологии СО РАМН, г. Томск*

**Актуальность.** Ткани репродуктивных органов, относящиеся к активно обновляющимся клеточным системам, обладают высокой чув-

ствительностью к действию цитостатических препаратов. Повреждение гонад может длительно сохраняться и носить необратимый характер.

До недавнего времени этому виду отдаленных побочных эффектов цитостатической химиотерапии не уделялось достаточного внимания. Однако в последние годы, в связи с обнадеживающими результатами лекарственного лечения ряда онкологических заболеваний, становится актуальной проблема бесплодия пациентов, находящихся в длительной полной ремиссии после перенесенного лекарственного лечения. Клинические наблюдения показывают, что степень выраженности отдаленных последствий на гонады зависит от вида цитостатического воздействия. Установлено, что наиболее агрессивными в этом плане являются алкилирующие соединения.

**Цель исследования** –изучить в эксперименте состояние репродуктивной системы крыс-самцов в отдаленные сроки после введения противоопухолевого препарата, принадлежащего к группе таксанов, – паклитаксела. Клинические данные свидетельствуют о том, что препараты этой группы являются в настоящее время одними из самых востребованных в онкологической практике.

**Материал и методы.** Эксперименты проведены на 40 белых крысах-самцах популяции Вистар, репродуктивного возраста (3 мес), массой 250 г, половину из которых составила контрольная группа. Противоопухолевый препарат паклитаксел (митотакс, Dr.Reddy's, Индия) вводили однократно внутривенно в максимально переносимой дозе (7,6 мг/кг), рассчитанной методом графического пробит-анализа при наблюдении за животными в течение 30 дней. При выборе дозы ориентировались на то, что в клинике используется высокодозовая терапия паклитакселом. Контрольные животные получали растворитель в эквивалентном объеме. Оценку состояния репродуктивной системы крыс-самцов проводили в отдаленные сроки после введения препарата - через 3 и 6 мес (соответствующие 5-10 годам жизни человека). Определяли интегральные показатели воспроизводящей функции – способность к спариванию, его эффективность, вероятность сохранения беременности у самок, скрещенных с самцами опытных групп. Кроме того, проводилось определение наиболее дискриминационных показателей фертильности эякулята: общее количество половых клеток, приходящихся на эпидидимис (ОКС), процент их подвижных форм

и максимальная продолжительность движения. При статистической обработке использовали непараметрические критерии Вилкоксона-Манна-Уитни и угловое преобразование Фишера.

**Результаты.** Установлено, что в отдаленные сроки после введения паклитаксела не выявлялось снижения способности крыс-самцов к спариванию, что может свидетельствовать об отсутствии отдаленных отрицательных последствий препарата на уровень половых гормонов и ЦНС. В то же время скрещивания, произведенные через 3 мес после введения паклитаксела, в 22 % случаев оказались неэффективными ( $p \leq 0,05$ ). ОКС, число их подвижных форм и максимальная продолжительность движения в опытной группе крыс-самцов в этот срок эксперимента оказались статистически значимо снижены на 41, 58 и 16 % от контроля соответственно ( $p \leq 0,05$ ). Отмеченные изменения спермограммы, безусловно, могут быть причинами снижения фертилизующих свойств эякулята и приводить к бесплодию. Следует отметить, что частичный стерилизующий эффект препарата носил обратимый характер, и через 6 мес после начала опыта индекс беременности и изучаемые показатели спермограммы не отличались от контрольных значений. Тем не менее при оценке показателей эмбриональной смертности у крыс-самок, скрещенных с самцами опытных групп, наблюдалось возрастание эмбриональной гибели, что свидетельствует о сниженной вероятности сохранения беременности. Так, через 3 и 6 мес после начала опыта отмечалось возрастание гибели плодов до имплантации (в 1,6-2,4 раза), через 3 мес после введения препарата была увеличена еще (более чем в 3 раза) и постимплантационная смертность ( $p \leq 0,05$ ). Повышенная гибель плодов до и после имплантации может свидетельствовать о способности препарата индуцировать доминантные летальные мутации (ДМЛ) в мужских половых клетках. Нельзя исключить, что возрастание гибели плодов до имплантации является результатом нарушенной оплодотворяющей способности спермиев. С учетом длительности сперматогенеза у крыс, выявленные отдаленные последствия паклитаксела на репродуктивную систему животных и являются результатом его токсического действия на митотически делящиеся клетки сперматогенного эпителия – сперматогонии.

**Вывод.** В отдаленные сроки после введения паклитаксела у крыс-самцов отмечается частичная стерильность, носящая обратимый характер. У крыс-самок, скрещенных с самцами, сохранившими воспроизводящую способность,

выявляется сниженная вероятность сохранения беременности, которая с течением времени возрастает, но не достигает контрольных значений.

## ОСОБЕННОСТИ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ РАКА ЛЕГКОГО В ГОЛОВНОЙ МОЗГ

Д.О. РЯБУХА, Т.А. ГОРБУНОВА, А.В. ЕМШАНОВ, С.В. ГРИГОРОВ

*ФГУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Росмедтехнологий»,  
г. Ростов-на-Дону*

**Актуальность.** Общая численность метастатического поражения головного мозга по России достигает 600000 случаев в год и в несколько раз превышает заболеваемость первичными опухолями головного мозга. Как известно, основным источником метастатического поражения головного мозга является рак легкого - до 40-50%.

**Цель исследования.** Исследование клинических и эпидемиологических особенностей церебральных метастазов рака легкого.

**Материал и методы.** В данной работе проведен анализ 81 истории болезни пациентов с церебральными метастазами рака легкого, проходивших лечение в отделении ОЦНС РНИОИ в 2002-2008 г. Из них 71 мужчина (87,7%) и 10 женщин (12,3%), что примерно соответствует заболеваемости раком легкого. Средний возраст в этих двух группах достоверно не различался - 53,3 года у мужчин и 51,8 у женщин.

**Результаты.** У мужчин морфологическая верификация проводилась в 55 случаях. Наиболее часто встречались метастазы аденокарциномы - 27 (49,1%), реже - плоскоклеточный рак (16 случаев - 29,1%), в 8 случаях - мелкоклеточный рак (14,5%) и в 4 - недифференцированный. Сроки клинического проявления метастазов отличались в зависимости от гистотипа: при недифференцированном раке церебральные метастазы во всех случаях опережали клинику первичной опухоли; при плоскоклеточном раке - в 56,55% случаев; при аденокарциноме - 44,4%; при мелкоклеточном раке - в одном случае (12,5%). В случаях, когда метастазы диагностировались после первичного очага, средние

сроки отличались мало, при плоскоклеточном раке средний срок клинической манифестации - 10,2 мес, при аденокарциноме - 11, а при мелкоклеточном раке - 11,4 мес. При плоскоклеточном, мелкоклеточном и недифференцированном раке церебральные метастазы гораздо чаще сочетались с другими отдаленными метастазами (31,25%; 25,5% и 33,3% соответственно), чем при аденокарциноме (14,8%). У женщин метастатическое поражение головного мозга протекало более агрессивно. Церебральные метастазы в 80% случаев давали клинику раньше первичного очага и в 50% случаев были множественными (у мужчин в 32,2% случаев). В 40% случаев церебральные метастазы сочетались с другими отдаленными метастазами, тогда как у мужчин - в 22,5% случаев. Если первичная опухоль диагностировалась раньше, то средний срок клинической манифестации составлял 5 мес. Из 7 гистоанализов в 5 случаях (71,4%) получены аденокарциномы, в 1 - мелкоклеточный рак (14,3%) и в 1 - крупноклеточный (светлоклеточный) (14,3%).

**Выводы.** Детальное изучение клинических и эпидемиологических особенностей церебральных метастазов рака легкого позволит выработать методику, которая определит тактику ведения больных с высоким риском метастазирования в головной мозг. Такая методика позволит выработать критерии для ранней диагностики метастазов и минимизировать необоснованное назначение дорогостоящих методов исследования.