

ФАРМОКИНЕТИКА И АКТИВАЦИЯ 5-ФТОРУРАЦИЛА В ЛИМФОЦИТАХ КРОВИ

Генбач И. О.

Научный руководитель – канд. х. наук, доц. Хомутов Е. В.

Донецкий Национальный медицинский университет им. М. Горького, кафедра химии

Актуальность. Противоопухолевый препарат 5-фторурацил (5-ФУ) используется в лечении онкологических заболеваний уже более 50 лет. Одним из перспективных способов его введения при лечении рака является его введение в лимфатический сосуд. При таком введении наблюдается значительно меньшая токсичность при выраженном антиопухолевом эффекте терапии. Причины последних остаются невыясненными. Предполагается, что определенные форменные элементы крови способны накапливать препарат. Также известно, что цитотоксическим действием обладает его активная форма – 5-фторуридин (5-ФУД), для синтеза которой необходим источник рибозы-1-фосфата.

Целью работы было изучение клеточного транспорта и активации 5-фторурацила (5-ФУ) *in vitro*, а также *in vivo* при химиотерапии больных аденокарциномой желудка.

Дизайн эксперимента. Использовалась кровь здоровых добровольцев (N = 5) и больных раком желудка (N = 11), которые получали химиотерапию 5-ФУ. Лимфоциты выделяли на градиенте фиколл-урографина; концентрации всех метаболитов определяли методом ВЭЖХ.

Результаты. При добавлении 5-ФУ к суспензии лимфоцитов в плазме (здоровые добровольцы), концентрация препарата в клетках была в 4 раза выше, чем в плазме уже на 1-й минуте инкубации. При сравнении процессов активации 5-ФУ в суспензии функционально активных лимфоцитов и в лизате клеток было обнаружено, что наличие клеточной мембраны замедляет образование 5-фторуридина. Было обнаружено, что тимидин, в отличие от 5-ФУ, обладает меньшей проникающей способностью в клетки – его накопление происходит в 2 раза медленнее, причем на протяжении 1,5 часа с момента инкубации концентрация тимидина в плазме превышала таковую в клетках.

Накопление 5-ФУ в лимфоцитах было изучено на пациентах, которые получали химиотерапию двумя способами. При эндолимфальном введении, концентрация 5-ФУ в лимфоцитах превышала таковую в плазме в 100 раз уже через 1 час после введения. Максимальный пик концентрации (C = 990 мМ) был зарегистрирован через 1 час. При внутриаартериальной терапии максимальная концентрация (C = 576 мМ) наблюдалась через 2 часа, после чего наступал спад.

Вывод. Обнаружено активное накопление 5-ФУ в лимфоцитах в условиях как *in vitro*, так и *in vivo*. Однако активация 5-ФУ очень зависит от источника рибозо-1-фосфата, в нашем случае - тимидина. Активация 5-ФУ лимитируется не его содержанием в клетке и способом введения, а содержанием в клетке тимидина.