

мунополихимиотерапию. Мутации в экзонах 5–8 *TP53* определялись секвенированием по Сэнгеру ДНК опухолевых клеток. Для оценки влияния на общую выживаемость (ОВ) и время до прогрессирования заболевания (ТТР) факторов *MUT-TP53*, *MYC-R* и *DH* проведен однофакторный событийный анализ (критерий Каплана Мейера, логранговый тест) и многофакторный дисперсионный и Кокс-регрессионный анализ (STATISTICA 10).

Результаты. Значимые *MUT-TP53* выявлены у 9 пациентов. Группы с *WT-TP53* и *MUT-TP53* сопоставимы по основным клиническим характеристикам. По результатам однофакторного анализа пациенты с *MUT-TP53* имели худшие показатели ОВ и более высокую вероятность прогрессирования заболевания. Так, медиана ОВ пациентов с *MUT-TP53* составила 7,0 (3,5–40,9) против 30,5 (0,6–160,9) мес у пациентов с *WT-TP53* ($p = 0,03$). Медиана времени до прогрессирования заболевания у пациентов с *MUT-TP53* составила 3,5 (0,3–16,1) vs 30,5 (0,6–160,9) мес у пациентов с *WT-TP53* ($p = 0,00016$). При многофакторном анализе *MUT-TP53* — независимый фактор раннего прогрессирования *HGBCL* как в группе *DH*, так и *HGBCL NOS*.

Заключение. Мутации в гене *TP53* — значимый предиктивный фактор раннего прогрессирования заболевания. Данная группа пациентов нуждается в новых подходах к терапии.

*Н.А. Михеева¹, Г.С. Терентюк¹, В.А. Михеев²,
Е.П. Дрождина¹, Н.А. Курносова¹*

ОЦЕНКА ПРОНИЦАЕМОСТИ БИОЛОГИЧЕСКИХ ТКАНЕВЫХ БАРЬЕРОВ ДЛЯ ЗОЛОТЫХ НАНОЧАСТИЦ *IN VIVO*

¹ФГБОУ ВО «УлГУ», Ульяновск, Россия;

²ФГБОУ ВО «УлГПУ им. И.Н. Ульянова», Ульяновск, Россия

Введение. Биологические тканевые барьеры (БТБ), такие как кожа и гистогематические барьеры (ГГБ), представляют собой структурно-функциональные механизмы, выполняющие регуляторную и защитную функции. Одним из перспективных наноматериалов являются золотые наночастицы (ЗНЧ), применяемые в диагностике, направленном транспорте лекарств, оптической визуализации клеточных структур, фототермической и фотодинамической терапии и т.д. Однако несмотря на это вопрос о возможном проникновении НЧ через БТБ остается мало изученным, что ограничивает возможности для их биомедицинского применения.

Цель исследования — изучить проницаемость БТБ *in vivo* для ЗНЧ разного размера.

Материалы и методы. Самкам белых крыс в хвостовую вену на 15-е сутки беременности вводили 0,7 мл суспензии 5, 10, 30, 50 и 150 нм ПЭГелированных ЗНЧ. Для изучения проницаемости эпидермиса для ЗНЧ на эпилированную кожу спины белых крыс наносили гель, содержащий наночастицы (диаметр 160 нм). Для усиления проникновения ЗНЧ в кожу использованы физические (частичная лазерная абляция и ультразвуковое (УЗ) воздействие), химические методы [диметилсульфоксид (ДМСО) и тиофансульфоксид (ТСО)], а также сочетанное применение физико-химических методов. В качестве контроля взяты интактные животные. Для визуализации зон накопления

ЗНЧ в коже и органах использовали метод аутометаллографии нитратом серебра, ОКТ, а содержание золота в тканях оценивали методом ААС.

Результаты. Установлена проницаемость ЗНЧ диаметром 5, 10, 30 и 50 нм через плаценту хориального типа белых крыс: общее содержание ЗНЧ указанных диаметров в плодах достоверно превышает таковое плодов контрольной группы примерно в 8 раз. ЗНЧ присутствуют в печени и селезенке плодов. Гематоэнцефалический барьер оказывается проницаемым для ЗНЧ диаметром 5 нм. Простое нанесение геля с ЗНЧ неэффективно для их доставки в кожу за счет пассивной диффузии. Показано, что лазерная абляция кожи перед нанесением геля и последующая УЗ обработка позволяет преодолеть роговой слой и доставить золотые наночастицы в дерму. Применение ДМСО обуславливает преодоление ЗНЧ рогового слоя эпидермиса, которые достигают сосочкового слоя дермы. Использование ТСО не способствует трансдермальному транспорту ЗНЧ через здоровую кожу. Оптимальным методом усиления трансдермального транспорта ЗНЧ через роговой слой эпидермиса следует признать мультимодальное физико-химическое воздействие (комбинация ДМСО и УЗ воздействие).

Заключение. Продемонстрирована размерная зависимость проницаемости ГГБ для ЗНЧ при парентеральном введении. Сочетанное физико-химическое воздействие является оптимальным методом усиления трансдермального транспорта ЗНЧ. Полученные данные свидетельствуют о возможном применении ЗНЧ в диагностических и терапевтических целях *in vivo*.

*В.А. Мумятова, А.А. Балакина, М.А. Лапина, В.Д. Сень,
А.Б. Корнев, А.А. Терентьев*

ВЛИЯНИЕ ИНГИБИРОВАНИЯ БЕЛКА p53 НА ИЗМЕНЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ДЕЙСТВИИ ГЕНОТОКСИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

*ФГБУН ИПХФ РАН, Черноголовка, Московская область,
Россия*

Введение. Побочные эффекты действия современных противоопухолевых препаратов, применяемых в химиотерапии, часто связывают с нарушением про- и антиоксидантного баланса клеток. Недавно обнаружена взаимосвязь активных форм кислорода, антиоксидантной системы (АОС) и белка p53 в процессах регуляции сигнальных систем клеток. Таким образом, в противоопухолевой терапии белок p53 может играть важную роль в механизмах клеточного ответа на уровне окислительно-восстановительного баланса.

Цель исследования — анализ экспрессии генов АОС опухолевых клеток MCF-7 при действии генотоксических соединений в норме и при ингибировании функции белка p53.

Материалы и методы. Исследование проводили на линии опухолевых клеток MCF-7 (аденокарцинома молочной железы пациента). В работе использовали цисплатин и аминитроксилированный комплекс платины (IV) — BC-131, в дозе IC50. Накопление белка p53 исследовали методами иммуноблоттинга и иммунофлуоресценции. Выделение суммарной РНК проводили с использованием реагента ExtractRNA («Евроген») согласно методике производителя. Синтез первичной цепи к-ДНК проводили с помощью

MMLV RT kit («Евроген») по методике производителя. Уровень экспрессии генов *sod2*, *cat* и *txn* определяли методом ПЦР в реальном времени с помощью qPCRmix-HS SYBR («Евроген») согласно методике производителя. Для ингибирования функции р53 использовали -пифитрин.

Результаты. Установлено, что исследуемые соединения вызывают накопление белка р53 в ядрах клеток часов, при этом также повышается экспрессия гена *p21* — прямой мишени белка р53. Это говорит о р53-зависимом механизме действия исследуемых комплексов. Установлено, что исследуемые соединения увеличивают экспрессию генов АОС *sod2*, *cat*, а также гена *txn*. Наиболее выраженный эффект наблюдается при действии комплекса ВС-131. Установлено, что α -пифитрин подавляет транслокацию белка р53 из цитоплазмы в ядро и тем самым может ингибировать р53-зависимую транскрипцию генов. Использование α -пифитрина заметно снижало накопление белка р53 в ядрах клеток, а также подавляло экспрессию гена *p21* до уровня контроля. Аналогичное снижение уровня экспрессии до контрольного уровня при использовании α -пифитрина наблюдали для изученных генов АОС.

Заключение. Установлено, что цисплатин и комплекс ВС-131, вызывая накопление белка р53 в ядрах, повышают экспрессию генов АОС, при этом α -пифитрин снижает как эффективность транслокации белка р53 в ядро, так и экспрессию генов *p21*, *sod2*, *cat* и *txn*. Полученные результаты говорят об участии опухолевого супрессора р53 в регуляции АОС на уровне экспрессии генов.

В.В. Мусияк, М.Г. Первова, Т.В. Матвеева, Г.Л. Левит, В.П. Краснов

ИДЕНТИФИКАЦИЯ ПРОДУКТОВ РАЗЛОЖЕНИЯ АЛКИЛНИТРОЗОМОЧЕВИН РАЗЛИЧНОГО СТРОЕНИЯ МЕТОДОМ ГАЗОЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, Екатеринбург, Россия

Введение. Противоопухолевое действие алкилнитрозомочевин (АНМ) обусловлено их способностью к гидролитическому разложению в условиях организма с образованием активных алкилирующих и карбамоилирующих частиц, вступающих во взаимодействие с фрагментами ДНК опухолевой клетки. В связи с этим важной задачей представляется установление механизма разложения АНМ, в частности применяющихся в клинической практике препаратов кармустинов и лизомустинов, а также нового препарата ормустина.

Цель исследования — идентификация летучих продуктов гидролитического разложения противоопухолевых препаратов кармустинов, лизомустинов, ормустина, протекающего в условиях, близких к физиологическим.

Материалы и методы. Гидролитическое разложение активных фармацевтических субстанций противоопухолевых препаратов кармустинов (1,3-бис (2-хлорэтил) — 1-нитрозомочевина), лизомустина (смесь Ne-нитрозо-Ne- [(2-хлорэтил) — карбамоил] -L-лизина и Ne- [(2-хлорэтил) — N-нитрозокарбамоил] -L-лизина) и ормустина (смесь Nd-нитрозо-Nd- [(2-хлорэтил) карбамоил] -L-орнитина и Nd- [(2-хлорэтил) — N-нитрозокарбамоил] -L-

орнитина), а также индивидуальных изомеров положения нитрозогруппы, входящих в состав препаратов лизомустина и ормустина: Ne-нитрозо-Ne- [(2-хлорэтил) карбамоил] -L-лизина и Nd-нитрозо-Nd- [(2-хлорэтил) — карбамоил] -L-орнитина проводили в условиях, близких к физиологическим (температура 37 °С, трис-буфер, pH 7,1). Методом газожидкостной хроматографии проведен парофазный анализ состава реакционной смеси, а также исследован состав полученного на ее основе эфирного экстракта.

Результаты. Показано, что при разложении кармустина происходит образование винилхлорида, ацетальдегида, 1,2-дихлорэтана, 2-хлорэтанола, 2-хлорэтилизоцианата, 1,3-бис- (2-хлорэтил) мочевины, что согласуется с литературными данными. При разложении лизомустина и ормустина установлено образование винилхлорида, ацетальдегида, 1,2-дихлорэтана, 1,3-бис- (2-хлорэтил) мочевины. Также при разложении ормустина помимо указанных продуктов зафиксировано образование пропена. Следует отметить, что при разложении индивидуального Ne-нитрозо-Ne- [(2-хлорэтил) карбамоил] -L-лизина наблюдали образование только 1,3-бис- (2-хлорэтил) мочевины и винилхлорида, а при разложении Nd-нитрозо-Nd- [(2-хлорэтил) карбамоил] -L-орнитина — 1,3-бис- (2-хлорэтил) мочевины и пропена.

Заключение. Согласно полученным данным, разложение лизомустина и ормустина происходит, так же как и кармустина, через образование промежуточных алкилдиазо-гидроксилов и алкилизоцианатов. Образование пропена при разложении ормустина и Nd-нитрозо-Nd- [(2-хлорэтил) карбамоил] -L-орнитина, по видимому, связано с протекающим в условиях реакции превращением 5- (2-амино-1-карбоксивентил) карбокатиона. Образование винилхлорида при разложении Ne-нитрозо-Ne- [(2-хлорэтил) карбамоил] -L-лизина, вероятно, указывает на протекание в реакционной смеси процесса перенитрозирования.

Р.Д. Мустафаев, Г.В. Тихов, Р.Ч. Муришудли МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ БРЮШИНЫ ПРИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ САНАЦИИ

ФГБУ «Государственный научный центр лазерной медицины ФМБА России», Москва, Россия

Введение. Одним из наиболее важных и ответственных этапов при оперативных вмешательствах, выполняемых в условиях перитонита, является адекватная санация брюшной полости. Развитие фотодинамической терапии (ФДТ) и успешное внедрение данной методики в клиническую практику позволяют осуществить попытку изучения возможности применения ФДТ для лечения распространенного перитонита.

Цель исследования — изучить и описать динамику морфологических изменений в брюшине у лабораторных животных с острым перитонитом после проведения сеансов ФДТ.

Материалы и методы. В работе использованы 96 крыс-самцов линии Вистар массой тела 200–250 г. Для создания модели калового перитонита воспользовались модифицированной методикой В.А. Лазаренко и соавт., основанной на использовании профильтрованной 10 % каловой взвеси в дозе 0,5 мл на 100 г. На 3-и сутки животных во всех груп-