

ингибирование от 55 до 92 % активности гистондеацетилазы. Уровень ингибирования является высоким даже по сравнению с трихостатином, известным ингибитором гистондеацетилазы. Проведенные *in vivo* исследования ЦГК 1–10 в комбинированной терапии с цисплатином и циклофосфаном на опухолях лейкемии P388 и лейкемии L1210 показали, что ЦГК обладают выраженной хемосенсибилизирующей противоопухолевой активностью, увеличивают продолжительность жизни животных в 1,5–2 раза. ЦГК 1–10 также проявляли антиметастатический эффект при полихимиотерапии меланомы B16.

Заключение. ЦГК являются потенциальными препаратами для лечения онкологических заболеваний.

А.И. Александрова, О.В. Кеца, И.А. Шмарков

ВЛИЯНИЕ ω 3-ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ НА ПРОЦЕССЫ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ФРАКЦИИ ПЕЧЕНИ КРЫС

С ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ КАРЦИНОМОЙ ГЕРЕНА
Черновицкий национальный университет им. Ю. Федьковича, Черновцы, Украина

Введение. Развитие опухоли в организме сопровождается интенсификацией свободнорадикальных процессов в субклеточных органеллах отдаленных органов. Интенсификация перекисного окисления липидов мембран митохондрий может привести к набуханию последних и, как следствие, к потере органеллами их основной функции — способности синтезировать аденозинтрифосфат. Полиненасыщенные жирные кислоты могут проявлять протекторное действие на мембраны митохондрий, поскольку являются их основными структурными компонентами. С другой стороны, ω 3-полиненасыщенные жирные кислоты служат источником для синтеза эйкозаноидов, влияющих на процессы клеточного деления и дифференциации, что делает их перспективными для использования в качестве профилактических средств в условиях онкогенеза.

Цель работы — изучение процессов перекисного окисления липидов в митохондриальной фракции печени крыс с трансплантированной карциномой Герена в условиях введения ω 3-полиненасыщенных жирных кислот.

Материалы и методы. Исследования проводили на самках белых беспородных крыс. Источником ω 3-полиненасыщенных жирных кислот служил рыбий жир, в состав которого входили 32 % эйкозапентаеновой кислоты и 24 % докозагексаеновой кислоты. Декапитацию животных проводили под легким эфирным наркозом на 7, 14 и 21-е сутки после трансплантации карциномы Герена, что для опухоленосителей соответствует латентной, логарифмической и стационарной стадиям онкогенеза.

Результаты. По мере роста в организме карциномы Герена в митохондриальной фракции печени крыс повышается уровень первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов с максимальными значениями в стационарную фазу онкогенеза, что приводит к набуханию митохондрий. Введение ω 3-полиненасыщенных жирных кислот приводит к снижению уровня продуктов перекисного окисления липидов в митохондриальной фракции печени крыс в логарифмическую фазу

онкогенеза, что, возможно, связано с модификацией состава жирных кислот фосфолипидов митохондриальных мембран, в то же время снижается интенсивность набухания митохондрий.

Заключение. Введение ω 3-полиненасыщенных жирных кислот до и после трансплантации карциномы Герена приводит к снижению интенсивности процессов перекисного окисления липидов в митохондриальной фракции печени крыс, что выражается в снижении уровня первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов в период интенсивного роста опухоли в организме. Таким образом, применение ω 3-полиненасыщенных жирных кислот в комбинации с противоопухолевыми препаратами может повысить противоопухолевый эффект последних и способствовать защите от процессов перекисного окисления липидов в мембранах митохондрий.

Е.Н. Александрова, Д.А. Церковский, Ю.П. Истомин

ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ С ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОМ ФОТОЛОН В КОМБИНАЦИИ С ЦИСПЛАТИНОМ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ *IN VITRO*

ГУ «РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова», агрогородок Лесной, Республика Беларусь

Введение. Одним из путей повышения эффективности фотодинамической терапии является ее комбинирование с методами, в основе которых лежат принципиально иные механизмы повреждения опухолевой клетки (химиотерапия).

Цель исследования — изучение противоопухолевой эффективности фотодинамической терапии с фотосенсибилизатором фотолон в комбинации с цисплатином (ЦП) в эксперименте на культуре клеток HeLa.

Материалы и методы. Монослойную культуру опухолевых клеток HeLa в логарифмической стадии роста инкубировали в течение 24 ч в питательной среде DMEM (РНПЦ ЭМ) с добавлением 10 % эмбриональной телячьей сыворотки и 50 мкг/мл гентамицина. После добавления ЦП (Цитоплатин-ЛЭНС, АО «ВЕРОФАРМ») в дозах 0,05; 0,1 и 0,2 мкг/мл флаконы с культурой клеток инкубировали в течение 24 ч в термостате при температуре 37 °С. Затем на 3 ч добавляли раствор фотосенсибилизатора фотолон (РУП «Белмедпрепараты», 1 мкг/мл). Фотооблучение осуществляли полупроводниковым лазером «УПЛ ФДТ» (ЛЕМТ, РБ, $\lambda = 661$ нм) в экспозиционной дозе 0,25 Дж/см². Спустя 21 ч монослой клеток диспергировали 0,02 % раствором Версена и проводили подсчет живых клеток в камере Горяева. С помощью регрессионного анализа данных определяли показатель торможения роста ЭК₅₀ — концентрацию ЦП, вызывающую торможение роста культуры опухолевых клеток на 50 % по сравнению с контролем. Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Origin Pro 7.0 и STATISTICA 8.0. Критический уровень значимости (*p*) принимался равным 0,05.

Результаты. Инкубация клеток с ЦП без фотолона и фотооблучения в течение 48 ч приводила к дозозависимому угнетению пролиферации: выживаемость клеток для ЦП в дозах 0,05, 0,1 и 0,2 мкг/мл составила 65, 54 и 48 %

соответственно по отношению к контролю. Данный показатель для группы фотооблучения с фотолоном составил 55 % по отношению к контролю. Показатель цитостатического эффекта $ЭК_{50}$ составил $0,17 \pm 0,03$ мкг/мл для ЦП, $0,05 \pm 0,01$ мкг/мл — для ЦП с фотооблучением. Отмечено сокращение количества опухолевых клеток HeLa с $59,33 \pm 4,86 \times 10^4$ (ЦП 0,05 мкг/мл) до $44,0 \pm 2,39 \times 10^4$ для ЦП 0,05 мкг/мл с фотооблучением ($p = 0,022$); с $46,0 \pm 2,26 \times 10^4$ (ЦП 0,1 мкг/мл) до $38,5 \pm 2,26 \times 10^4$ для ЦП 0,1 мкг/мл с фотооблучением ($p = 0,044$); с $43,88 \pm 4,13 \times 10^4$ (ЦП 0,2 мкг/мл) до $33,25 \pm 2,14 \times 10^4$ для ЦП 0,2 мкг/мл с фотооблучением ($p = 0,048$).

Заключение. Полученные результаты в эксперименте на культуре клеток карциномы шейки матки человека HeLa свидетельствуют о синергетическом действии комбинации фотодинамической терапии с фотолоном и ЦП.

*Ю.В. Алексеев¹, Е.В. Давыдов², Г.В. Пономарев³,
В.Ю. Шленский², А.В. Иванов⁴*

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОДУКТОВ ФОТОЛИЗА 2,4-ДИ(1-МЕТОКСИЭТИЛ) — ДЕЙТЕРОПОРФИРИНА-IX (ДИМЕГИНА) В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

¹ФГБУ ГНЦ ЛМ ФМБА России, Москва;

²Ветеринарная клиника «Велес-Текстильщики», Москва;

³ФГБНУ «НИИ биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича», Москва;

⁴ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Введение. Известно, что продукты фотолиза фотосенсибилизаторов порфиринового ряда, в том числе их долгоживущие перекиси, обладают биологической активностью, сохраняя при этом тропность, присущую порфиринам к пролиферирующим клеткам и микроорганизмам. Применение растворов облученных порфиринов может найти широкое применение в различных областях медицины.

Цель исследования — изучить воздействие продуктов фотолиза димегина на ряд микроорганизмов *in vitro*.

Материалы и методы. В работе были использованы: лазерный аппарат «АСТ» (ООО «Панков-медикал») мощностью 0,8 Вт, $\lambda \approx 405$ нм; музейные штаммы *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*; питательная среда для выращивания хемоорганотрофных бактерий мясоептонный агар; растворы димегина с различной концентрацией. К 0,5 мл бактериальных культур добавляли 0,5 мл облученного раствора димегина с последующим посевом на специальные среды. Облучение проводилось в стеклянной кювете 1,0 мл диаметром 1 см² с расстояния 5 см в течение 5 мин (240 Дж/см²). Контролем являлось добавление к бактериальным культурам соответствующих концентраций необлученного димегина.

Результаты. В опытной группе наблюдалось подавление роста всех бактерий при концентрации димегина 0,0001 и 0,00001 мг в 0,5 мл, более выраженное для *S. aureus* и *S. enteritidis*. В контрольной группе подавления роста не наблюдалось.

Заключение. Результаты исследований подтверждают возможность использования продуктов фотолиза порфиринов в практических целях и, вероятно, при терапии он-

кологических заболеваний. Перспективным является изучение условий получения наиболее активных химических соединений этого ряда, в том числе подбор порфиринов с наибольшим выходом долгоживущих перекисей, параметров и длин волн излучения в спектре их поглощения, определения времени их существования в различных средах и биологических объектах, а также накопления в патологически измененных тканях.

*Н.Н. Андропова¹, С.А. Цурка², Ж.Р. Черкасова²,
Г.Б. Смирнова¹, Ю.А. Борисова¹, Е.М. Трещалина¹*

БИОДОСТУПНОСТЬ ПЕРОРАЛЬНОГО α -ФЕТОПРОТЕИНСОДЕРЖАЩЕГО НЕКОВАЛЕНТНОГО КОМПЛЕКСА АИМПИЛА НА МОДЕЛИ «ВЫВЕРНУТЫХ МЕШОЧКОВ» ИЗОЛИРОВАННОГО ОТРЕЗКА ТОНКОЙ КИШКИ КРЫС

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

²ООО «ФармАксесс», Москва

Введение. Для пероральных белковых нековалентных комплексов, в том числе комплекса α -фетопротеина и известного индуктора апоптоза (Аимпила), всасывание происходит, как правило, в нижних отделах тонкой кишки, а попадание во внутреннюю среду организма — различными вариантами пиноцитоза. Прохождение агента через стенку кишки (интернализация) контролируют с помощью люминисцентной метки в транспортной части комплекса. Доказательство интернализации комплекса Аимпила при пероральном введении является необходимым этапом для проведения доклинического изучения на животных.

Цель исследования — оценка биодоступности перорального комплекса Аимпила на модели перфузии изолированного отрезка тонкой кишки крыс.

Задачи исследования. 1. Модификация методики получения изолированного отрезка тонкой кишки крысы для Аимпила. 2. Изучение всасывания комплекса Аимпила в тонкой кишке крыс по динамике концентрации акридиновой метки.

Материалы и методы. Исследование выполнено на крысах-самках с массой тела 150–200 г. Метод «вывернутых мешочков» изолированных отрезков тонкой кишки модифицирован заменой перевязки отрезка кишки фиксацией их клипсами с двух сторон без перфузии. Использованы комплекс Аимпила в пероральной лекарственной форме (ООО «ФармАксесс», РФ) и акридин NHS-эфир (Toronto Pharmaceuticals, Канада) для люминисцентного окрашивания препаратов. Комплекс Аимпила — акридин в концентрации 1,0 мкг/мл добавляли в инкубационную среду (раствор Рингера—Локка, $t = 37$ °C). Прохождение меченого соединения через стенку кишки фиксировали через 30 мин после введения в инкубационную среду (время жизнеспособности отрезка) и трехкратной отмывки отрезков под контролем люминисцентной метки. Интенсивность люминисценции измеряли в относительных световых единицах (RLU, relative light units), 1 RLU = 1,0 фемтомоль (10^{-15} моль) аденозинтрифосфата.

Результаты. Показано, что исходное значение люминисценции комплекса Аимпила — акридин в инкубационной среде составляло 1073714 RLU. Уровень люминисценции меченого препарата в просвете отмытых «вывернутых