

ного препарата. В связи с этим возникает необходимость поиска фармакологических агентов, способных избирательно модулировать глутаматные рецепторы.

Цель исследования — изучить влияние монотерапии и сочетанного действия агонистов глутаматных рецепторов и ингибиторов пролиферации на опухолевые клетки в динамике.

Материалы и методы. Работа выполнена на клеточной линии глиомы крысы С6 (экспериментальная модель мультиморфной глиобластомы человека). Использовали методы культивирования клеток *in vitro*, цитологический, статистический. Проллиферацию опухолевых клеток глиомы крысы С6 оценивали по митотическому индексу (МИ, %), количеству генераций популяции клеток (Г), времени удвоения популяции (ВУП, ч), а также оценивали ингибирующую активность изучаемых веществ. Агонисты глутаматных рецепторов — α -глутаминовая кислота в дозах 10 и 1000 мкМ; ингибиторы пролиферации — темозоломид 10, 100, 1000 мкг/мл; цисплатин 0,4; 4; 40 мкг/мл.

Результаты. Митотическая активность опухолевых клеток *in vitro* в условиях острого и пролонгированного действия на них α -глутаминовой кислоты в дозах 10 и 1000 мкМ снижается по сравнению с контролем. В условиях кратковременного (6 ч) воздействия α -глутаминовой кислоты пролиферация клеток снижается на 60 и 54 % соответственно, а при более длительном воздействии (72 ч) на 74 и 81 % по сравнению с контролем. Ингибирующая активность темозоломида сильнее выражена при сочетанном воздействии с α -глутаминовой кислотой на клетки С6 и эффект сохраняется в течение 48 ч. В условиях раздельного действия темозоломид в дозе 1000 мкг/мл подавляет пролиферацию клеток на 82 %, а при воздействии на фоне α -глутаминовой кислоты пролиферативная активность восстанавливается до контрольного уровня. Ингибирующая активность цисплатина также возрастает на фоне изменения функционального состояния глутаматных рецепторов при действии α -глутаминовой кислоты в дозе 10 мкМ.

Заключение. Нарушения функционального состояния глутаматных рецепторов опухолевых клеток С6 α -глутаминовой кислотой усиливает действие цитостатических препаратов темозоломида и цисплатина на пролиферацию клеток и активирует их гибель.

Л.Н. Николаевич, К.Н. Саунина, О.И. Голубович, Е.Ф. Полукошко

КЛОН-ИНДУЦИРОВАННАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ГЛУТАМАТНОЙ «ЭКСАЙТОТОКСИЧНОСТИ» *IN VITRO*

ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси», Минск, Республика Беларусь

Введение. Одним из подходов разработки способов регуляции пролиферации клеток являются изучение клональной гетерогенности популяции опухолевых клеток в условиях моделирования глутаматной «эксайтотоксичности» и использование в качестве лекарственных средств естественных возбуждающих медиаторов.

Цель исследования — изучить клон-индуцированную чувствительность опухолевых клеток при моделировании глутаматной «эксайтотоксичности» *in vitro*.

Материалы и методы. Методом клонирования *in vitro* опухолевых клеток С6 проведены исследования на модели глутаматной «эксайтотоксичности». Развитие процесса индуцировали добавлением глутамата натрия, L-глутаминовой кислоты и NMDA в «эксайтотоксических» дозах (2, 20, 200 мкМ; 20, 200 мМ; 100 мкМ соответственно) в монослойную культуру на стадии логарифмического роста. Спустя 24 ч (время удвоения популяции клеток С6) одна часть клеточной популяции была расклонирована на чашки Петри, а другая — субкультивирована во флаконах и в логарифмической фазе роста популяция клеток была расклонирована. Оценивали эффективность клонирования опухолевых клоногенных клеток.

Результаты. Установлено, что инкубирование опухолевых клеток с агонистами глутаматных рецепторов — глутаматом натрия и L-глутаминовой кислотой приводит к гибели клеток по отношению к контролю. Показано, что угнетение пролиферации клоногенных клеток С6 сохраняется после субкультивирования клеток, подвергшихся действию глутамата натрия в дозе 2 мкМ (LD_{79}), L-глутаминовой кислоты в дозе 200 мМ (LD_{90}). В условиях воздействия глутамата натрия и L-глутаминовой кислоты на клоногенные клетки в клонках наблюдается их резистентность. L-глутаминовая кислота в дозах ниже «эксайтотоксических» (10 мкМ) не влияет на пролиферацию клоногенных клеток. Также показано, что клоногенные клетки в клонках резистентны к воздействию агониста глутаматных рецепторов NMDA (N-метил-D-аспартат) в дозе 100 мкМ.

Заключение. Возможно, в механизме нарушения эффективности клонирования опухолевых клеток лежит активация реакции глутаматной «эксайтотоксичности».

Л.Н. Николаевич, К.Н. Саунина, О.И. Голубович, Т.А. Хрусталёва, Е.Ф. Полукошко, Е.С. Барашкова

ВЛИЯНИЕ АНТАГОНИСТОВ ГЛУТАМАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ КЛОНИРОВАНИЯ И МЕТАБОЛИЗМ ОПУХОЛЕВЫХ КЛОНОГЕННЫХ КЛЕТОК

ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси», Минск, Республика Беларусь

Введение. Внутриопухолевая гетерогенность, свойственная большинству злокачественных новообразований человека, является основной преградой на пути высокоэффективной диагностики онкологических заболеваний, к успешному прогнозу и лечению.

Цель исследования — изучить влияние фенитоина и ламотригина на эффективность клонирования и метаболизм опухолевых клоногенных клеток.

Материалы и методы. Работа выполнена на перевиваемой линии клеток глиомы крысы С6. В исследовании использовали цитологический метод (анализ эффективности клонирования клеток С6 в клонках), методы культивирования и клонирования клеток *in vitro*, биохимический (определение активности щелочной фосфатазы (ШФ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ)), статистический. В качестве антагонистов глутаматных рецепторов применяли фенитоин (5,5-дифенил-гидантоин, Sigma, США) в дозах 1, 10, 100, 1000 мкг/мл и ламотригин (6-(2,3-ди-