ток с подавленной экспрессией GR. Для определения уровня экспрессии GR применяли вестерн-блоттинг. Для исследования и сравнения антипролиферативного действия CpдA и Dex клетки высевали в 96-луночные планшеты (по 2500 клеток на лунку), через 24 ч обрабатывали CpдA или Dex в концентрациях 0–10 мкМ. Измерение плотности клеточной культуры проводили на 2–10-е сутки путем прямого подсчета живых клеток.

Результаты. Показано дозозависимое антипролиферативное действие CpдA и Dex на клетки РМЖ. CpдA в концентрации 10 мкМ за 10 сут угнетает пролиферацию клеток РМЖ на 40–70 %. Также показано, что клеточные линии с подавленной экспрессией GR невосприимчивы к CpдA и маловосприимчивы к Dex. Таким образом, доказано, что антипролиферативное действие обоих веществ является GR-зависимым, причем механизм действия CpдA опосредован исключительно трансрепрессорным механизмом активации GR.

Заключение. В свете полученных данных перспективным является дальнейшее исследование антипролиферативного и проапоптотического действия CpдA на моделях РМЖ. В дальнейшем планируется проведение ряда аналогичных экспериментов с использованием других клеточных линий РМЖ различных молекулярных подтипов.

О.А. Жмурская, О.В. Кеца

БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ГЕПАТОСТЕАТОЗА И ИХ КОРРЕКЦИЯ Ω -3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫМИ ЖИРНЫМИ КИСЛОТАМИ У КРЫС-ОПУХОЛЕНОСИТЕЛЕЙ

Черновицкий национальный университет им. Ю. Федьковича, Черновцы, Украина

Введение. Развитие в организме злокачественного новообразования может привести к ожирению печени, в основе которого лежит нарушение транспорта, аккумуляции и метаболизма нейтральных жиров. Сегодня актуальным остается раскрытие механизмов использования естественных биорегуляторов при развитии этого процесса с целью коррекции метаболических нарушений в условиях онкогенеза. В данном аспекте пристальное внимание вызывают полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) семейства ω -3, способные регулировать разнообразные метаболические пути в организме и в то же время проявлять противоопухолевый эффект.

Цель исследования — определить уровень триацилглицеролов и холестерина в постнуклеарной фракции печени, а также содержание липопротеинов низкой и высокой плотности в сыворотке крови крыс с трансплантированной карциномой Герена в условиях введения ω -3 ПНЖК.

Материалы и методы. Исследования проведены на белых беспородных крысах массой тела 90–110 г. В качестве модели злокачественного новообразования использовали карциному Герена. Трансплантацию карциномы осуществляли путем подкожного введения в участок бедра 0,5 мл 30 %-ной суспензии раковых клеток в физиологическом растворе. Животных разделили на 3 группы: 1-я — интактные животные (контроль); 2-я — крысы с трансплантированной карциномой Герена; 3-я — крысы-опухоленосители, которым до и после трансплантации карциномы Герена вводили ω -3 ПНЖК в дозе 120 мг/кг. Декапитацию

животных осуществляли на 7-е, 14-е, 21-е сут после трансплантации опухоли, что соответствует латентной, логарифмической и стационарной стадиям онкогенеза.

Результаты. Результаты исследований показали, что развитие в организме карциномы Герена способствует повышению уровня триацилглицеролов и холестерина в постнуклеарной фракции печени с максимальными значениями в стационарную фазу онкогенеза, что может свидетельствовать об ожирении печени в результате аккумуляции нейтральных жиров в гепатоцитах. Накопление нейтральных жиров в тканях печени приводит к нарушению соотношения транспортных форм липидов сыворотки крови, поскольку установлено повышение уровня липопротеинов низкой плотности и снижение уровня липопротеинов высокой плотности в сыворотке крови. Введение ω -3 ПНЖК до и после трансплантации опухоли приводит к снижению уровня триацилглицеролов и холестерина в постнуклеарной фракции печени, а также способствует восстановлению показателей дислипидемии в сыворотке крови крыс в сравнении с показателями опухоленосителей, не получавших препарат.

Заключение. Введение ω -3 ПНЖК приводит к снижению триацилглицеролов и холестерина в постнуклеарной фракции печени с одновременным восстановлением дислипидемии в сыворотке крови крыс с трансплантированной карциномой Герена.

А.М. Жумакаева¹, А.К. Сариев¹, Д.А. Сычев², С.М. Адекенов¹ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БИОТРАНСФОРМАЦИИ СЕСКВИТЕРПЕНОВОГО ЛАКТОНА АРГЛАБИНА

¹АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия», Караганда, Казахстан;

²Российская медицинская академия последипломного образования, Москва, Россия

Введение. Важный этап в изучении биотрансформации арглабина — выявление особенности метаболических процессов в организме, различия в количественном содержании и по качественному составу метаболитов в органах и системах. Ранее установлено, что сесквитерпеновый лактон арглабин накапливается в ткани печени и почек наиболее длительный промежуток времени в сравнении с другими органами. Время удержания препарата в печени соответствует $MRT = 14,98 \pm 0,95$ ч и $MRT = 15,5 \pm 1,3$ ч, которое приводит к замедленному выведению лекарственного средства из организма.

Цель исследования — определить с помощью ВЭЖХ-МС/МС наличие возможных метаболитов арглабина при его парентеральном введении.

Материалы и методы. Экспериментальное исследование проводили на 90 белых беспородных крысах-самцах массой 160–200 г. Арглабин вводили внутрибрюшинно в дозе 100 мг/кг в виде раствора в смеси ДМСО/растительное масло 1:1. Животным контрольной группы вводили смесь ДМСО/растительное масло в эквивалентном количестве. Определение метаболитов в моче проводили методом ВЭЖХ-МС; статистическую обработку результатов — с использованием пакета программ Statistica 6.0.

Результаты. Установлено, что после однократного внутривенного введения арглабина с суточной мочой выводится 0,02 % неизменного соединения от введенной дозы соответственно. В суточной моче животных помимо нативного арглабина идентифицировано три возможных продуктов превращения: 327 m/z — метоксилированный метаболит арглабина со временем удержания RT = 2,4 мин; 311 m/z — тетра-гидроксилированный метаболит арглабина со временем удержания RT = 6,6 мин; 410 m/z — конъюгированный метаболит арглабина со временем удержания RT = 9,5 мин.

Заключение. Таким образом, полученные экспериментальные данные показали, что в процессах биотрансформации арглабина значительную роль занимают реакции конъюгации и гидроксилирования. В результате конъюгации происходит снижение токсичности лекарственного препарата, что дает основание для более детального изучения биотрансформации арглабина и определения возможных индикаторов безопасного и индивидуализированного подхода.

*С.Г. Захаров¹, В.А. Мисюрин², Т.А. Митина¹,
Е.В. Катаева¹, А.В. Мисюрин², Е.В. Трифонова¹,
К.А. Белоусов¹, Ю.Б. Черных¹, Л.А. Кесаева², А.К. Голенков¹*
**ЭКСПРЕССИЯ ПРОАПОПТОТИЧЕСКИХ ГЕНОВ
В КЛЕТКАХ ПЕРВИЧНОЙ, РЕЦИДИВНОЙ
И РЕЗИСТЕНТНОЙ ФОРМЫ В-ХЛЛ
ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ХИМИОТЕРАПИИ**

¹ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия;

²ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Введение. Полихимиотерапия (ПХТ) хронического В-клеточного лимфоидного лейкоза (В-ХЛЛ) может изменить чувствительность опухолевых клеток к внешнему пути апоптоза, однако неизвестно, какие рецепторы подвержены наибольшим изменениям.

Цель работы. Изучение уровня экспрессии генов, кодирующих основные рецепторы внешнего пути апоптоза в опухолевых клетках первичной, рецидивной и резистентной формы В-ХЛЛ.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 44 пациента (34 мужчины, 10 женщин). Медиана возраста — 60 лет. Пациенты с первично выявленной формой В-ХЛЛ получали курсы ПХТ RFC (ритуксимаб + флударабин + циклофосфан), пациенты с резистентной и рецидивной формами В-ХЛЛ — RB (ритуксимаб + бендамустин). Уровень экспрессии основных генов внешнего пути апоптоза (*DR3*, *DR4/5*, *FAS*, *TNFR2* и *TRAIL*) определяли методом RQ-PCR. Количественную оценку экспрессии проводили относительно экспрессии гена *ABL*; статистический анализ полученных результатов — с использованием программного обеспечения STATISTICA 10.

Результаты. Показано отсутствие зависимости уровня экспрессии основных проапоптотических генов от формы течения В-ХЛЛ (первичный или рецидивный вариант). Медиана уровня экспрессии генов у пациентов всех групп в начале заболевания составляла для *DR3*—25 %, *DR4/5*—246 %, *FAS* — 746 %, *TNFR2*—1020 % и *TRAIL* — 1020 %. В то же время было показано, что при проведении

курса ПХТ происходило повышение уровня экспрессии генов *DR3*—29 %, *DR4/5*—286 %, *FAS* — 791, *TNFR2*—944 % и *TRAIL* — 1256 %. Уровень экспрессии гена *TRAIL* изменился больше, чем уровень экспрессии других рассмотренных генов. Данный эффект зарегистрирован на 4-й день от момента начала курса ПХТ и сопоставим в группах первичных и рецидивных В-ХЛЛ.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют об увеличении уровня экспрессии генов, кодирующих белки внешнего пути апоптоза в клетках В-ХЛЛ при проведении терапии.

*Р.Д. Зильберман¹, В.М. Насек¹, И.П. Локоть²,
П.С. Шабуня¹, С.А. Фатыхова¹, В.К. Левченко¹*

**ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ ТЕМОЗОЛОМИДА
В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ
IN VIVO**

¹ИБОХ НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь;

²Double Bond Pharmaceutical AB, Uppsala, Sweden

Введение. «Темодекс» — оригинальный препарат (РУП «Белмедпрепараты», Беларусь) пролонгированного цитостатического действия с темозоломидом в качестве активного вещества, гелеобразный в приготовленном виде, применяется при локальной химиотерапии опухолей головного мозга. Длительность рассасывания обеспечивается включением темозоломида в состав полимера (фосфата декстрана) методом «двойной иммобилизации» за счет распределения в пространственной сетке гидрогеля и реализации донорно-акцепторных взаимодействий с функциональными группами гелеобразователя. Фармакокинетика темозоломида, иммобилизованного на полимерном носителе, при локальном применении в настоящее время не изучена.

Цель исследования — оценить динамику содержания темозоломида в течение 24 ч с момента внутримозгового введения геля препарата «Темодекс» по его содержанию в гомогенатах головного мозга в экспериментах *in vivo*.

Материалы и методы. Опыты проведены на здоровых половозрелых самцах крыс Вистар и кроликах калифорнийской породы. В зависимости от времени экспозиции препарата формировали группы крыс: 10 мин, 1 и 24 ч ($n = 3-4$), и кроликов: 10, 40 мин, 2 и 5 ч ($n = 4-6$) для кроликов. Животных под общей анестезией (тиопентал натрия) крысам вводили 50 мг/кг в/б, кроликам — 30 мг/кг в/в) фиксировали в стереотаксической установке (Digital Lab Standard Stereotaxic, Stoelting Co., USA). Через трепанационное отверстие шприцом вводили гель препарата «Темодекс» в левую лобную долю: 20 мкл (100 мкг темозоломида) — крысам, 60 мкл (300 мкг темозоломида) — кроликам. После заданной экспозиции и мгновенной эвтаназии выполняли экстирпацию головного мозга, готовили гомогенаты, в которых определяли содержание темозоломида методом ВЭЖХ-МС на жидкостном хроматографе Agilent 1200 с тандемным масс-детектором Agilent 6410.

Результаты. Содержание темозоломида в тканях головного мозга крыс составило $99,29 \pm 4,32$ мкг (99 % от введенного) через 10 мин, $48,28 \pm 1,71$ мкг (48 %) через 60 мин после введения геля, а через 24 ч темозоломид не обнаруживался. В тканях головного мозга кроликов обнаружено