

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