

**ВСЕРОССИЙСКАЯ
НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
«СИСТЕМА МЕТАБОЛИЗМА
КСЕНОБИОТИКОВ:
БИОМЕДИЦИНСКИЕ АСПЕКТЫ»**

**посвященная памяти
академика РАН
Вячеслава Валентиновича Ляховича**

ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ

**8–9 октября 2026 года
г. Новосибирск**

СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ И ТРАНСЛЯЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ
МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

**СИСТЕМА МЕТАБОЛИЗМА КСЕНОБИОТИКОВ:
БИОМЕДИЦИНСКИЕ АСПЕКТЫ**

*посвященная памяти академика РАН
Вячеслава Валентиновича Ляховича
(8–9 октября 2026 года, г. Новосибирск)*

ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ

Новосибирск
2026

УДК 577.1:57.089
ББК 28.072:53.53
В85

В85 Всероссийская научная конференция «Система метаболизма ксенобиотиков: биомедицинские аспекты», посвященная памяти академика РАН Вячеслава Валентиновича Ляховича (8–9 октября 2026 года, г. Новосибирск): тезисы докладов / орг. комитет В.А. Вавилин, Ю.Г. Самойлова; М-во науки и высш. образ. РФ, Сиб. отд-ние РАН, Новосиб. гос. нац. исслед. ун-т. – Новосибирск: СО РАН, 2026. – 96 с.

ISBN 978-5-6056243-5-6

Настоящий сборник включает тезисы докладов ученых, молодых ученых и студентов научных организаций и ВУЗов Новосибирска, Москвы, Ангарска, Владивостока, Кемерово, Иркутска, занимающихся изучением биохимии и генетики системы метаболизма ксенобиотиков. Представленные работы отражают актуальное состояние широкого спектра исследований системы метаболизма ксенобиотиков, тесно связанных с приспособительными процессами, развитием патологии под воздействием факторов окружающей среды и производства, формированием терапевтического ответа и токсических эффектов на лекарственную терапию, и, следовательно, развитием персонализированной медицины, свойств вновь синтезированных потенциальных лекарственных соединений. Изучению данных аспектов функционирования системы метаболизма ксенобиотиков посвятил большую часть своей научной жизни академик РАН В.В. Ляхович. Уровень этих исследований отмечен присвоением ему звания лауреата премии Российской академии медицинских наук имени Н.И. Пирогова за цикл работ «Системные механизмы адаптационно-компенсаторных реакций при действии на организм экологических факторов», лауреата Государственной премии Российской Федерации по науке и технике за работу «Микросомное окисление и метаболизм лекарств: механизмы окислительных реакций, катализируемых цитохромами P450, и их моделирование» и почетной медалью П. Эрлиха. Материалы сборника будут полезны научным сотрудникам, практикующим врачам, преподавателям, студентам, аспирантам и ординаторам всех направлений биологии, химии и медицины.

Организационный комитет:

Член-корреспондент РАН, д.м.н. Вавилин В.А. – сопредседатель
д.м.н., профессор Самойлова Ю.Г. – сопредседатель
д.б.н., профессор Гуляева Л.Ф., д.б.н., профессор Гришанова А.Ю.,
д.м.н., доцент Хвостов М.В., д.б.н., доцент Пустыльник В.О.,
к.х.н. Березина Т.А., к.б.н. Береговой Н.А., к.б.н. Иванов И.Д.,
к.б.н. Горева О.Б., к.б.н. Перепечаева М.Л., к.б.н. Сафронова О.Г.

Издается в авторской редакции

ISBN 978-5-6056243-5-6

© Федеральный исследовательский центр
фундаментальной и трансляционной
медицины, 2026

**ВЛИЯНИЕ ЭКЗОГЕННЫХ ФАКТОРОВ
НА ЭМБРИОНАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ МОРСКИХ ЕЖЕЙ
SCAPHESCHINUS MIRABILIS И *STRONGYLOCENTROTUS INTERMEDIUS*
И ЭКСПРЕССИЮ КЛЮЧЕВЫХ ГЕНОВ БИОСИНТЕЗА
ИХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ НАФТОХИНОИДНЫХ ПИГМЕНТОВ**

Агеенко Н.В.¹, Мазур М.А.¹, Киселев К.В.²

¹ *Национальный научный центр морской биологии
им. А.В. Жирмунского ДВО РАН
Владивосток, Россия*

² *Федеральный научный центр биоразнообразия наземной биоты
Восточной Азии ДВО РАН
Владивосток, Россия*

Нафтохиноидные пигменты морских ежей являются вторичными метаболитами и представляют собой класс высокоэффективных антиоксидантов фенольного типа, проявляющих высокую биологическую активность. Особый интерес представляют производные 1,4-нафтохинона (эхинохром А, спинохромы А-Е), обладающие антимикробной, антиоксидантной и противоопухолевой активностью. У морских ежей нафтохиноны выполняют защитные функции и обеспечивают реакцию организма на различные угрозы (биологические загрязнения, микробные инфекции). Нафтохиноны морских ежей содержатся в пигментных клетках, которые активно формируются на стадии эмбрионального развития – гастрале.

Ранее было изучено влияние различных экзогенных факторов на эмбриональное развитие морских ежей; пигментную дифференцировку в культуре их клеток; качественный и количественный состав нафтохиноидных пигментных соединений в эмбрионах, личинках и в культуре клеток морских ежей; уровень экспрессии ключевых генов биосинтеза их нафтохинонов – *pks* (поликетидсинтетаза) и *sult* (сульфотрансфераза). В качестве воздействующих факторов были использованы: шикимовая кислота – предшественник биосинтеза нафтохиноидных пигментных соединений морских ежей; метилжасмонат (метил(1*R*,2*R*)-3-Оксо-2-(2*Z*)-2-пентенилциклопентанacetат) и салициловая кислота, участвующие в биосинтезе сложных структур алкалоидов растений и морских организмов; обработка деметилирующим ДНК агентом – 5-азацитидином; бактериальное воздействие (бактерии были выделены из целоми-

ческой жидкости морского ежа *Strongylocentrotus intermedius* – 22 бактериальных штамма из 9 родов); трех-ступенчатое замораживание (с низкой скоростью охлаждения – 1–2 °С/мин) культуры клеток морских ежей при сверхнизкой температуре (в жидком азоте) в присутствии разных комбинаций проникающих (диметилсульфоксид, этиленгликоль) и непроникающих (трегалоза, поливинилпирролидон) криопротекторов. Анализ морфологии эмбрионов и личинок морских ежей, уровня экспрессии генов биосинтеза пигментных нафтохинонов после воздействия указанных факторов показал значительное повышение количества пигментных клеток в исследуемых эмбрионах и личинках и значительное усиление экспрессии генов *pks* и *sult*. Кроме того, была разработана новая технология направленной пигментной дифференцировки клеток морских ежей в культуре без трансфекции их эмбрионов чужеродными генами и определены уровни экспрессии специфических генов биосинтеза нафтохинонов – *pks* и *sult*.

Данное исследование является продолжением изучения влияния экзогенных факторов на морфологию эмбрионов и личинок разных стадий развития морских ежей. Было изучено воздействие солей тяжелых металлов (сульфаты меди и цинка) на эмбриональное развитие морских ежей *Scaphechinus mirabilis* и *S. intermedius*. Соли тяжелых металлов попадают в окружающую среду в результате природных процессов (разрушение и растворение горных пород, медь- и цинксодержащих минералов), при сжигании отходов металлургической и химической промышленности, минерального топлива, а также в результате промышленной добычи и переработки медь- и цинксодержащих руд. В водные объекты соединения меди и цинка попадают со сточными водами промышленных предприятий деревообрабатывающей, машиностроительной, текстильной, фармацевтической, химической, целлюлозно-бумажной промышленности и цветной металлургии. Таким образом, изучение влияния солей тяжелых металлов на эмбриогенез морских ежей является важным и актуальным направлением.

Основным критерием оценки жизнеспособности эмбрионов и личинок, а также определение наличия задержек в их развитии, аномалий и конкретной стадии развития с типом морфологических нарушений после воздействия на них растворами солей тяжелых металлов является расчет интегрального индекса токсичности (*ITI*). Кроме того, с помощью *ITI* критерия можно провести балльное ранжирование в зависимости от стадии эмбриогенеза и выраженности зафиксированных пороков развития.

При воздействии раствора сульфата меди (20, 50 и 100 мкг/л) на эмбрионы морских ежей на стадии развития – зигота (30 минут после оплодотворения) через 18 часов после оплодотворения (ч.п.о.) значение ИТІ составило 0,77 при концентрации ионов меди 20 мкг/л и 3,39 – при 50 мкг/л (в контроле – 0,21). Следует отметить, что в концентрации 100 мкг/л ни один зародыш не достиг стадии гастролы: все они погибли на стадии бластулы, не вылупившись из зародышевой оболочки. К окончанию эксперимента в растворах с 20 мкг/л ИТІ возрос до 1,78, что свидетельствует об увеличении числа аномальных форм, однако большая часть эмбрионов все же достигала нормального развития. Напротив, в концентрации 50 мкг/л развитие зародышей было полностью блокировано: ни одна особь не достигла стадии среднего плутеуса, остановившись на стадии призмы и с последующей гибелью.

При добавлении раствора сульфата цинка (20, 50 и 100 мкг/л) к эмбрионам морских ежей (стадия развития – зигота) проявление токсичности, в сравнении с ионами меди, носило не острый, а более отсроченный характер. На стадии эмбрионального развития – 18 ч.п.о., значения ИТІ находились в пределах контрольного значения (ИТІ (20 мкг/л) – 0,46; ИТІ (50 мкг/л) – 0,28; ИТІ (100 мкг/л) – 0,68 при значении в контроле – 0,45). К окончанию эксперимента при концентрации 20 мкг/л ИТІ увеличился до 2,15. При более высоких концентрациях развитие блокировалось на стадии гастролы с формированием экзогастрол – архентерон выворачивался наружу, а не инвагинировал внутрь. При этом зародыши сохраняли жизнеспособность, что указывает на цитостатический, а не цитотоксический характер действия ионов цинка в данных концентрациях.

Важно отметить, что воздействие сульфатов меди и цинка способствовало также значительному увеличению количества пигментных клеток в эмбрионах и личинках морских ежей.

Полученные данные способствуют более углубленному пониманию биологии пигментов с целью разработки методов усиления биосинтеза фармакологически важных нафтохиноновых пигментов морских ежей.

**К ВОПРОСУ О ВЕРОЯТНОМ МЕХАНИЗМЕ ДЕЙСТВИЯ
МИЕЛОПЕПТИДОВ НА СИНАПТИЧЕСКУЮ ПЛАСТИЧНОСТЬ
ГИППОКАМПА В МОДЕЛИ ИНДУЦИРОВАННОГО МОРФИНОМ
УСЛОВНО-РЕФЛЕКТОРНОГО ПРЕДПОЧТЕНИЯ МЕСТА**

Береговой Н.А., Старостина М.В.

*Федеральный исследовательский центр фундаментальной
и трансляционной медицины
Новосибирск, Россия*

Миелопептиды – короткие пептиды костного мозга млекопитающих, впервые выделенные и охарактеризованные в работах коллектива под руководством академика Р.В. Петрова (Петров Р.В. и др., 2000, 2005). Основная роль, которую первооткрыватели обозначили для миелопептидов – регуляторы функций иммунной системы, т.е. иммунорегуляторы. Интерес к изучению влияния иммунорегуляторных молекул на функции ЦНС связан с современными представлениями о взаимодействии иммунной и нервной систем в поддержании гомеостаза организма и роли регуляторных молекул иммунной системы (цитокинов, хемокинов, пептидов тимуса) в этом взаимодействии. Данные, ранее полученные в нашей лаборатории, позволяют утверждать, что регуляторные пептиды костного мозга – миелопептиды – также могут выступать в качестве коммуникаторных молекул, влияя на поведение и пластические функции мозга животных. Было продемонстрировано действие миелопептидов на культуре нейробластомы мыши C-1300 (Панкова Т.М., Старостина М.В., 2010; Панкова Т.М. и др., 2015; Береговой Н.А. и др., 2019), на переживающих срезах мозга (Береговой Н.А. и др., 2011, 2020, 2021, 2023, 2024) и на поведение животных (Маркова Е.В., Старостина М.В. и др., 2013, 2015, 2018; Сорокина Н.С., Старостина М.В., 2020, 2021; Сорокина Н.С. и др., 2023). Обнаружено, что миелопептиды стимулируют морфологическую и функциональную дифференцировку клеток нейробластомы и оказывают протекторный эффект при токсическом воздействии высоких концентраций морфина и при депривации кислорода и глюкозы, влияют на синаптическую пластичность гиппокампа в норме и при хронической опиоидной зависимости, подавляют развитие толерантности к морфину у мышей C57BL/6, оказывают влияние на индуцированное морфином условнорефлекторное предпочтение места у мышей. Весь комплекс полученных данных об эффектах миелопептидов

позволяет подтвердить их коммуникаторную роль во взаимодействии иммунной и нервной систем и обосновать их использование для коррекции нарушений, вызванных наркотической зависимостью, однако детально механизм действия миелопептидов на структуры нервной ткани остается неизвестным. На модели условнорефлекторного предпочтения места (УРПМ), связанного с действием опиатов, изучаются механизмы «привязанности» животных к территории (обстановке), ассоциирующей с положительным стимулом. Известно, что гиппокамп — это область мозга, которая участвует в пространственной или контекстно-зависимой памяти, где обнаружено наличие в том числе и μ -опиоидных рецепторов — это рецепторы эндогенных нейропептидов, участвующие в процессах, связанных с вознаграждением и зависимостью (Kieffer, 2002). Одним из инструментов для исследования когнитивности и памяти в гиппокампе является долговременная потенция (ДП), известно, что эта форма синаптической пластичности способствует пространственной памяти (Morris, 2013). Каким же образом миелопептиды могут влиять на изменения в синаптической пластичности гиппокампа при действии морфина в модели УРПМ? В масштабной работе Нам и коллег (Nam et al., 2019) показано, что воздействия на мембранные μ -опиоидные рецепторы на астроцитах в зоне CA1 гиппокампа достаточно для формирования контекстно-зависимой памяти, связанной с применением опиатов. Авторы обнаружили, что действие агониста метаботропных рецепторов повлияло на физиологию гиппокампа двумя способами: оно вызвало небольшое усиление синаптической передачи, которое было чувствительно к ингибированию NMDA-рецепторов, и была повышена способность вызывать NMDAR-зависимую ДП в ответ на стимуляцию подпороговыми стимулами для индукции долговременной потенции. В свою очередь усиливающий долговременную потенцию эффект активации метаботропных рецепторов mGluR1 может привести к связыванию пространственных воспоминаний с положительным стимулом, который приводит к активации эндогенного метаботропного рецептора. А воздействовать на синаптическую пластичность астроциты вполне способны, поскольку сами могут выделять глутамат. Предполагается, что в конечном итоге это приводит к увеличению вероятности пресинаптической активации, которая сопровождается повышением вероятности вызванного высвобождения нейромедиаторов. Следовательно, можно ожидать, что большее количество активных синаптических входов в постсинаптические клетки приведет к большей деполяризации, что ослабит

магниевою блокаду NMDA-рецепторов и, в свою очередь, позволит им участвовать в базальной синаптической передаче и снизит порог для индукции долговременной потенциации. Таким образом, опиоиды опосредуют некоторые из своих эффектов за счет высвобождения L-глутамата астроцитами, что приводит к активации аксональных метаботропных глутаматных рецепторов, которые, в свою очередь, усиливают функцию NMDA-рецепторов (Sanderson et al., 2019). Фактически, УРПМ задействует механизм, который зависит от взаимодействия глии и нейронов. Разбалансировка механизмов коммуникации астроцитов и нейронов, выражаемая в изменении состава выделяемых сигнальных молекул, может сопровождаться нарушением долговременной синаптической пластичности и памяти, а также служить одной из причин развития нейропатологий (А.А. Бородинова, П.М. Балабан, 2025).

В работе, опубликованной в 2023 году (Тарасова и др., 2023), был проведен анализ влияния миелопептидов на состояние микроглиальных клеток в гиппокампе и зубчатой фасции мышей с хронической зависимостью от морфина. Экспериментально обнаружено, что миелопептиды существенно снижают провоспалительные эффекты морфина, а при введении МР15 количество ARG-позитивной микроглии статистически значимо выше, чем у «морфинизированных» животных в СА1 и зубчатой фасции. В области СА1 совместное введение МР6 и морфина приводило к статистически значимому повышению количества М2-микроглии по сравнению с этой областью гиппокампа у зависимых мышей. Полученные данные подтверждают, что миелопептиды являются регуляторами функциональной активности микроглии. При аналогичном воздействии миелопептидов на астроглию можно ожидать снижения вызванного опиатами выброса глутамата астроцитами с последующим изменением уровня активации mGluR1 и снижения аксональной возбудимости. Другими словами, механизмы, запускаемые модуляцией активации метаботропных рецепторов на астроцитах, могут приводить к изменению уровня долговременной потенциации за счет кооперативного действия на пре- и постсинаптические входы. Таким образом, есть основания предполагать аналогичные эффекты воздействия миелопептидов на астроглию, приводящие к изменению уровня выбрасываемого глутамата и последующей цепи эффектов, приводящих к модификации когнитивных процессов, основанных на синаптической передаче и пластичности гиппокампа, что, разумеется, нуждается в дополнительных исследованиях. Исследование выполнено в рамках темы государственного задания ФИЦ ФТМ.

**ГРЕЙПФРУТ И ЗВЕРОБОЙ
КАК МОДУЛЯТОРЫ МЕТАБОЛИЗМА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ:
МЕХАНИЗМЫ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ**

Борханифард Д.

*Новосибирский государственный национальный
исследовательский университет
Новосибирск, Россия*

Система метаболизма ксенобиотиков играет ключевую роль в поддержании химической безопасности организма и определяет фармакокинетику большинства лекарственных средств. Центральное место в биотрансформации ксенобиотиков занимают ферменты суперсемейства цитохрома 450 (CYP), P450, среди которых изоформа CYP3A4 участвует в метаболизме более половины применяемых препаратов. Наряду с ферментами важную функцию выполняют транспортные белки, прежде всего Р-гликопротеин, который ограничивает всасывание и ускоряет выведение многих лекарств.

Активность этих звеньев может изменяться под действием не только лекарственных препаратов, но и природных соединений, поступающих в организм с пищей или в составе растительных средств. Наиболее показательными примерами таких природных модуляторов являются грейпфрут и зверобой продырявленный. Их способность вызывать клинически значимые лекарственные взаимодействия делает актуальным детальное изучение механизмов их действия.

Цель этой работы – на основе анализа современных литературных данных охарактеризовать влияние грейпфрута и зверобоя на ферменты биотрансформации и транспортеры ксенобиотиков, а также оценить возможные клинические последствия этих взаимодействий.

Проведён обзор публикаций за последние 15–20 лет в базах данных PubMed, eLibrary, Кокрейновской библиотеке. Отбирались оригинальные исследования, систематические обзоры и клинические наблюдения, посвящённые влиянию грейпфрутового сока и препаратов зверобоя на активность CYP3A4, других изоферментов цитохрома P450 и Р-гликопротеина. Особое внимание уделялось работам, сочетающим данные *in vitro*, экспериментальные модели *in vivo* и клинические фармакокинетические исследования.

Механизм взаимодействия грейпфрута с лекарственными средствами был впервые описан в начале 1990-х годов при изучении фармакокинетики фелодипина. Было установлено, что компоненты грейпфрутового сока – фуранокумарины, главным образом бергамоттин и 6',7'-дигидроксiberгамоттин, вызывают необратимое ингибирование кишечной изоформы CYP3A4. В результате подавляется пресистемный метаболизм препаратов в стенке тонкой кишки, что приводит к значительному повышению их биодоступности. Этот эффект сохраняется в течение 24–48 часов после однократного употребления сока, а при регулярном приёме грейпфрута может накапливаться. Клинически значимые последствия описаны для статинов, особенно симвастатина и аторвастатина, блокаторов кальциевых каналов, иммунодепрессантов, некоторых бензодиазепинов и антиаритмиков. Повышение концентраций этих препаратов может сопровождаться миопатией, выраженной гипотензией, нефротоксичностью, угнетением дыхания и другими тяжёлыми нежелательными реакциями.

В противоположность грейпфруту, зверобой продырявленный действует как индуктор ферментов метаболизма. Основным действующим веществом является гиперфорин, который активирует прегнан-Х-рецептор (PXR). Это приводит к повышению экспрессии генов CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 и Р-гликопротеина. Ускорение биотрансформации и транспорта лекарств снижает их концентрации в крови и ослабляет фармакологический эффект. Описаны случаи отторжения трансплантата у пациентов, принимавших циклоспорин одновременно со зверобоем, снижение эффективности антиретровирусных препаратов, незапланированные беременности на фоне приёма оральных контрацептивов, а также уменьшение антикоагулянтного действия варфарина. Показано, что индуцирующий эффект развивается постепенно и достигает максимума примерно через две недели регулярного приёма зверобоя, а после отмены препарата активность ферментов возвращается к исходному уровню в течение одной-двух недель. Это необходимо учитывать при коррекции доз лекарственных средств.

Таким образом, грейпфрут и зверобой, воздействуя на одни и те же звенья системы биотрансформации ксенобиотиков, вызывают противоположные по направленности клинические последствия: грейпфрут повышает, а зверобой снижает концентрации многих лекарств. Общим для обоих является то, что пациенты не всегда сообщают врачу об употреблении этих продуктов или растительных препаратов, что увеличивает риск нежелательных взаимодействий.

Кроме того, выраженность эффектов может варьировать в зависимости от индивидуальных особенностей пациента, состава продукта и генетических факторов, влияющих на активность CYP3A4 и Р-гликопротеина.

Заключение. Грейпфрут и зверобой служат удобными моделями для изучения природной модуляции системы метаболизма ксенобиотиков. Анализ механизмов их действия показывает, насколько тесно связаны процессы биотрансформации, транспорта и клиническая эффективность лекарственных средств. Для будущего врача и исследователя понимание таких взаимодействий необходимо как для обеспечения безопасности фармакотерапии, так и для дальнейшего изучения фундаментальных закономерностей функционирования системы ксенобиотиков.

**ВЛИЯНИЕ МИЕЛОПЕПТИДОВ
НА РЕКОНСОЛИДАЦИЮ АДДИКТИВНОЙ ПАМЯТИ
В МОДЕЛИ УСЛОВНО-РЕФЛЕКТОРНОГО ПРЕДПОЧТЕНИЯ МЕСТА**

Волчо Г.К., Береговой Н.А.

*Федеральный исследовательский центр фундаментальной
и трансляционной медицины
Новосибирск, Россия*

Поиск биологически активных веществ, влияющих на формирование и хранение связанной с аддикциями долговременной памяти, является одной из задач, привлекающих внимание большого количества исследователей в последнее время. Причем необходимо отметить, что усилия множества исследователей направлены на изучение коррелятов пластических изменений в синапсах нейронов и возбудимости нейронов на самых разных уровнях организации нервной системы. Настоящая работа посвящена изучению действия миелопептидов (МП) на формирование долговременной потенциации (ДП) в гиппокампе мышей на этапе восстановления (реконсолидации) связанной с морфином аддиктивной памяти.

Эксперименты проводились на самцах мышей инбредной линии C57BL/6 в возрасте 6–8 недель. Животных содержали в стандартных условиях лабораторного вивария с 12-часовым световым режимом и свободном доступе к пище и воде. Все эксперименты проводили в соответствии с законодательством Российской Федерации и Европейскими правилами обращения с лабораторными животными (Directive 2010/63/EU). Протокол исследования утверждён комитетом по биомедицинской этике ФИЦ ФТМ.

Все препараты разводили в стерильном 0,9 % растворе NaCl и вводили внутрибрюшинно: морфина гидрохлорид – 10 мг/кг, 100 мкл, миелопептиды – 2 мкг/кг, 50 мкл. Для выработки условно-рефлекторного предпочтения места (УРПМ) использовали стандартный протокол с использованием камеры, имеющей два боковых и один центральный отсек с различными геометрическими рисунками на боковых отсеках. После подтверждения выработки УРПМ животных ежедневно помещали в камеру на 15 минут при свободном доступе ко всем отсекам. Время, проведенное в каждом отсеке, регистрировали. Процедуру продолжали, пока показатели не приближались к значениям, полученным при прекондиционировании, и сохранялись в течение двух дней. Реактивация аддиктивной памяти запускалась следующим образом: животным внутрибрюшин-

но вводили МП из расчета 2 мкг/кг, 50 мкл, затем через 20 минут вводили морфин – 5 мг/кг в 100 мкл и спустя 15 минут помещали в экспериментальную камеру при свободном доступе ко всем отсекам. Регистрацию времени, проведенного в каждом из отсеков, проводили в течение 15 мин. После подтверждения реконсолидации УРПМ животному проводили цервикальную дислокацию и извлекали мозг для дальнейшего приготовления срезов гиппокампа толщиной 400 мкм и затем переживающие срезы переносили в экспериментальную камеру для регистрации электрофизиологических параметров. Все эксперименты проводили в физиологическом растворе при комнатной температуре (22–24 °C).

Внеклеточная регистрация возбуждающих постсинаптических потенциалов (ВПСП) проводилась при помощи стеклянных микроэлектродов, из *stratum radiatum* области CA1 гиппокампа. Стимулы наносились в область коллатералей Шаффера. Стимуляцию проводили прямоугольными импульсами постоянного тока длительностью 100 мкс и амплитудой 30–150 мкА. В дальнейшем ВПСП регистрировали с интервалом 2–4 минуты. Тетанизация или высокочастотная стимуляция (3 пачки импульсов длительностью 1 с, частотой 100 Гц, интервал между пачками 10 с; повтор через 10 мин) использовалась для индукции ДП. Ответы регистрировали в течение 1 часа после тетанизации и представляли, как амплитуду ВПСП, нормализованную по отношению к базовой линии. У контрольных животных (УРПМ на стадии реконсолидации) ДП после тетанизации не проявляется. В случае МП2 тетанизация приводит к увеличению эффективности синаптической передачи, однако величина относительных амплитуд не достигает значений, позволяющих сделать заключение о формировании потенциации. Аналогичные результаты получены и в случае регистрации ДП на стадии реактивации при введении МП5, тетанизация вызывала лишь незначительное и кратковременное увеличение относительной амплитуды суммарного ВПСП, достоверно не отличавшееся от базового ответа.

Целью данной работы было исследование изменений синаптической пластичности гиппокампа мышей на коротком временном промежутке после вызванной введением сравнительно небольшого количества морфина реактивации (реконсолидации) аддиктивной памяти. Отсутствие формирования ДП на раннем этапе (первый час) позволяет говорить о замедлении или остановке создания или восстановления долговременных воспоминаний, весь процесс реактивации которых требует существенно большего времени, обычно 4–6 часов (Балабан П.М., Бородинова А.А., 2024). Работа выполнена в рамках темы государственного задания ФИЦ ФТМ.

**ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ МАЖБП У ПАЦИЕНТОВ
СО СНИЖЕННОЙ АКТИВНОСТЬЮ ФЕРМЕНТОВ
ВТОРОЙ ФАЗЫ ДЕТОКСИКАЦИИ (GSTP1, GSTM)**

Герасимова Е.М., Крылова Е.В., Лифшиц Г.И.

*Новосибирский государственный национальный
исследовательский университет
Новосибирск, Россия*

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЖБП) – хроническое заболевание, при котором в печени происходит повышенная аккумуляция жиров при условии наличия у пациента метаболической дисфункции в виде избыточной массы тела или инсулинорезистентности (*Маев И. В., Андреев Д. Н., Кучерявый Ю. А. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени – заболевание XXI века // Consilium Medicum. – 2022. – Т. 24. – № 5. – С. 325–332.*). МАЖБП является мультисистемным заболеванием, распространенность которого неуклонно растет в связи с эпидемией ожирения и сахарного диабета 2 типа (СД 2). Патогенез МАЖБП, согласно современной теории «множественных ударов», полигонален и включает инсулинорезистентность, дисбаланс адипокинов, воспаление и окислительный стресс.

Ключевая роль в реализации повреждающего действия активных форм кислорода (АФК) и продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), в частности 4-гидроксиноненала (4-HNE), принадлежит ферментам второй фазы детоксикации – глутатион-S-трансферазам (GST). Изоферменты GSTM1 и GSTP1 обеспечивают конъюгацию электрофильных соединений с глутатионом, что ведет к их детоксикации и элиминации из клетки (*Smirne C. et al. Oxidative stress in non-alcoholic fatty liver disease // Livers. – 2022. – Т. 2. – № 1. – С. 30–76.*).

Цель исследования: определить роль генетических полиморфизмов GSTM1, GSTP1 как предикторов прогрессирования метаболически ассоциированной жировой болезни печени.

Материалы и методы. В ходе работы было проведено проспективное исследование, включающее пациентов с установленным диагнозом МАЖБП. Контрольную группу составили лица без признаков поражения печени. Всего было рассмотрено 49 пациентов. Дополнительно проведен анализ актуальных литературных источ-

ников, освещающих роль полиморфизмов генов второй фазы детоксикации в патогенезе заболевания. Оценка генетических паттернов проводилась методом критерия χ^2 Пирсона для сравнения частот генотипов между группами.

Результаты. Анализ клинических и литературных данных показал, что встречаемость «нулевого» генотипа *GSTM1* и аллеля G (Val) гена *GSTP1* достоверно чаще наблюдается у пациентов с МАЖБП по сравнению с контрольной группой. Установлено, что наличие гуанина в локусе A313G гена *GSTP1* ассоциировано с повышением активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и уровня общего билирубина, что указывает на более выраженный цитоллиз гепатоцитов. Носительство генотипа *GSTM1* null коррелирует с более тяжелой степенью стеатоза. Снижение функциональной активности GST на фоне указанных полиморфизмов ведет к кумуляции 4-гидроксинонена (4-HNE) в тканях. Это запускает каскад воспалительных реакций через активацию NF- κ B и JNK-сигнальных путей, стимулируя выброс провоспалительных цитокинов (в частности, ФНО- α) и последующую активацию звездчатых клеток печени.

Выводы. Согласно данным, полученным в ходе исследования, в условиях метаболических нарушений и питания с избыточным содержанием липидов происходит накопление свободных жирных кислот в клетках печени, что приводит к усилению образования активных форм кислорода и токсичных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), в детоксикации которых участвуют в том числе и ферменты первой и второй фазы. Изоферменты *GSTM1* и *GSTP1* отвечают за связывание электрофильных соединений, в том числе и 4-HNE, с глутатионом, после чего липотоксические свойства ксенобиотиков теряются.

В случае полиморфизма генов (в том числе при миссенс-мутации в гене *GSTP1* или наличии гена *GSTM1* null) происходит снижение функциональной активности глутатион S-трансфераз. В условиях окислительного стресса продукты перекисного окисления прекращают элиминироваться и концентрируются в гепатоцитах. На фоне окислительного стресса происходит активация ядерного фактора NF- κ B и JNK-сигнального пути, стимулируется выброс провоспалительных цитокинов в виде ФНО- α и интерлейкинов. В условиях избыточного количества последних запускается хроническое микровоспаление, апоптоз клеток печени в таком случае выступает триггером активации звездчатых клеток печени и запус-

кается синтез коллагена, в конечном итоге приводящий к фиброзированию (*Smirne C. et al. Oxidative stress in non-alcoholic fatty liver disease // Livers. – 2022. – Т. 2. – № 1. – С. 30–76.*).

Снижение активности ферментов II фазы детоксикации – это не только генетический маркер, но также и предиктор перехода от изолированного стеатоза к агрессивным формам заболевания – стеатогепатиту и фиброзу.

Тема Госзадания 125012300674-9.

**ВКЛАД ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ *CYPs*, *GSTP1* И *ABCB1*
В ОТВЕТ НА ХИМИОТЕРАПИЮ У ПАЦИЕНТОВ
С ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА**

**Горева О.Б.¹, Гришанова А.Ю.¹, Шебуняева Я.Ю.²,
Поспелова Т.И.², Вавилин В.А.¹**

¹ *Федеральный исследовательский центр фундаментальной
и трансляционной медицины
Новосибирск, Россия*

² *Новосибирский государственный медицинский университет
Новосибирск, Россия*

Актуальность. Современная химиотерапия лимфомы Ходжкина (ЛХ) обеспечивает достижение длительных ремиссий у 80–85 % больных. Полиморфизм генов ферментов метаболизма ксенобиотиков-лекарств – цитохромов Р450 (*CYPs*) и *GST*, и белков-транспортеров лекарств – АТФ-связывающей кассеты (*ABC*), осуществляющих экскрецию лекарственных препаратов и их метаболитов из клетки, обуславливает индивидуальные различия терапевтических и побочных эффектов химиотерапии.

Цель. Изучить вклад и межгенные взаимодействия полиморфных вариантов *CYPs*, *GSTP1* и *ABCB1* в формирование ответа на химиотерапию у больных ЛХ.

Методы. В исследование было включено 122 пациента с лимфомой Ходжкина. Полиморфные варианты генов *CYP2C9* (rs1799853, rs1057910), *CYP2C19* (rs4244285, rs4986893, rs28399504), *CYP2D6* (rs1065852, rs4986774, rs3892097), *CYP3A4* (rs4987161, rs28371759, rs2740574), *CYP3A5* (rs776746), *CYP1A1* (rs1048943, rs4646421), *CYP2B6* (rs2279343); гена *GSTP1* (rs1695, rs1138272); *ABCB1* (rs1128503, rs2032582, rs1045642) определяли методом полимеразной цепной реакции с детекцией в реальном времени, их ассоциацию с эффективностью терапии оценивали по отношению шансов и с помощью Multifactorial Dimensional Reduction (MDR)-анализа.

Результаты. Достоверно значимых различий в частотах исследованных аллелей *CYPs*, *GSTP1* и *ABCB1* в группах больных ЛХ, чувствительных и устойчивых к химиотерапии (ХТ), не наблюдалось. Не было выявлено статистически значимых ассоциаций, определяемых по отношению шансов (ОШ) исследованных поли-

морфных вариантов генов, с ответом на химиотерапию у больных ЛХ. С помощью MDR анализа-установлено, что наибольший вклад в формирование ответа на химиотерапию у больных ЛХ вносят варианты нуклеотидной последовательности rs776746 *CYP3A5*, rs2740574 *CYP3A4*, rs2279343 *CYP2B6*, rs4244285 *CYP2C19*, rs4646421 *CYP1A1*, rs1695 *GSTP1* и rs1128503 *ABCB1*. Однако наилучшая восьмилokusная модель межгенного взаимодействия с коэффициентом перекрестной проверки 9/10 и сбалансированной точности тестирования 50,19 показала, что наибольшим индивидуальным предсказательным потенциалом отсутствия ответа на ПХТ у больных ЛХ обладают полиморфизмы rs4244285 *CYP2C19*, rs4646421 *CYP1A1*, rs1695 *GSTP1* и rs1128503 *ABCB1*, взаимодействия которых характеризуются в большей степени умеренными антагонистическими или аддитивными эффектами. Наиболее значимым межгенным взаимодействием характеризуется двухлокусная модель rs2032582 гена *ABCB1* и rs1128272 гена *GSTP1*, на долю комбинаций которой приходится 2,90 % фенотипической энтропии, что демонстрирует выраженный синергический эффект полиморфизмов при формировании ответа на лечение.

Заключение. Эффективность лечения определяется межгенным взаимодействием *CYPs*, *GSTP1* и *ABCB1*. Главный вклад вносят варианты нуклеотидной последовательности rs4244285 *CYP2C19*, rs4646421 *CYP1A1*, rs1695 *GSTP1* и rs1128503 *ABCB1*.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ β -ГЛЮКАНОВ ВЫСШИХ ГРИБОВ НА ЭКСПРЕССИЮ ГЕНОВ ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ

Долиденко И.А., Иванов И.Д.

Федеральный исследовательский центр фундаментальной
и трансляционной медицины
Новосибирск, Россия

В работе были исследованы β -глюканы, выделенные из вешенки обыкновенной (*Pleurotus ostreatus*), груздя настоящего (*Lactarius résimus*), опенка настоящего (*Armillaria mellea*), опенка ложного (*Hypholoma fasciculare*), белого гриба (*Boletus edulis*). Актуальность исследования данных веществ обусловлена их противовоспалительным, иммуномодулирующим и антиканцерогенным действием. β -глюканы в настоящее время используют для лечения воспалительных заболеваний кожи и терапии рака желудка.

Изучалось изменение экспрессии генов *IL-1 β* , *IL-4*, *IL-10*, *IL-12*, *GM-CSF*, *TNF- α* . Исследование проводили на клеточных линиях U937 и THP1. К данным клеточным линиям добавляли очищенные β -глюканы. Было проведено два эксперимента: с различным временными точками и одинаковой концентрацией, а также с различными концентрациями и одной временной точкой. В эксперименте с различными временными точками и одинаковой концентрацией были использованы временные точки 1,5 часа, 3 часа и 6 часов, после чего производилось выделение клеточной РНК; концентрация β -глюканов в данном эксперименте составила 50 мкг/мл. В эксперименте с различными концентрациями и одной временной точкой были использованы концентрации 15 мкг/мл, 50 мкг/мл и 150 мкг/мл и временная точка 1,5 часа, после чего производилось выделение клеточной РНК.

При анализе результатов было обнаружено, что каждый β -глюкан оказывает уникальное действие на экспрессию генов про- и противовоспалительных цитокинов в зависимости от концентрации и времени экспозиции. Наиболее часто изменения экспрессии генов цитокинов наблюдались при использовании концентраций 15 и 50 мкг/мл, максимальный эффект изменения экспрессии генов цитокинов достигался через 1,5 часа.

Влияние β -глюканов на экспрессию генов *IL-4* и *IL-12* оказалось минимальным, при этом экспрессия генов остальных цитокинов подвергалась изменению при действии β -глюканов.

Данные двух экспериментов показывают, что биологическое действие β -глюканов зависит не только от концентрации и времени экспозиции, но и от природы самого вещества, то есть от строения самих молекул полисахаридов. Разное строение β -глюканов определяет их сродство к рецепторам, с которыми они взаимодействуют.

Из представленных результатов следует, что биологическая активность β -глюканов достигает максимума через 1,5 часа, концентрациями, которые оказывают наибольшее влияние на экспрессию генов цитокинов, являются 15 мкг/мл и 50 мкг/мл, а также, что биологическая активность определяется природой вещества.

Исследование выполнено в рамках темы государственного задания ФИЦ ФТМ.

**ПОПУЛЯЦИОННОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ
БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ *CYP1A1*, *CYP1A2*, *GSTT1*,
GSTM1, *GSTP1* И ИХ РОЛЬ В НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ
У ЖЕНЩИН ШОРСКОЙ НАЦИОНАЛЬНОСТИ КУЗБАССА**

**Дорошилова А.В., Лузина Ф.А., Казицкая А.С., Гуляева О.Н.,
Ядыкина Т.К., Жукова А.Г.**

*Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены
и профессиональных заболеваний
Новокузнецк, Россия*

Проблема изучения молекулярно-генетических механизмов предрасположенности или устойчивости к различным заболеваниям с учетом этно-популяционной специфики региона является актуальной в современной медицине и популяционной генетике (Н.П. Бочков и др., 2003; В.А. Степанов и др., 2010).

Изучено популяционное распределение полиморфных вариантов генов I (rs4646903 *CYP1A1*, rs762551 *CYP1A2*) и II фазы (*GSTT1*(del), *GSTM1*(del), rs1138272 *GSTP1*) биотрансформации ксенобиотиков у шорцев Кемеровской области–Кузбасса и исследованы ассоциации названных полиморфизмов с невынашиванием беременности (НБ) у женщин шорской национальности. Шорцы – коренной малочисленный народ Кемеровской области, численность которых систематически сокращается (1970 г. – 14059 чел., 2020 г. – 8363 чел.). Кузбасс занимает одно из ведущих мест в РФ не только по объему промышленного производства, но и по уровню загрязнения окружающей среды.

Основная роль в защите организма от действия токсических экзогенных и эндогенных веществ принадлежит ферментной системе биотрансформации ксенобиотиков. Ферменты I фазы связывают ксенобиотики и эндобиотики с образованием промежуточных и часто токсических электрофильных метаболитов. Ферменты II фазы удаляют токсические продукты окисления и ксенобиотики, обладают антиоксидантными свойствами. Глутатион – основной водорастворимый антиоксидант в эукариотических клетках: он восстанавливает H_2O_2 и липопероксиды (V.V. Lyakhovich et al., 2006).

Материал собран в экспедиционных условиях в местах компактного проживания шорцев в Кемеровской области. Популяционная выборка шорцев составила 294 человека. Выборка женщин шорской национальности – 151 чел. (64 женщины с НБ и 87 женщин в контрольной группе). Типирование полиморфизмов генов

rs4646903 *CYP1A1*, rs762551 *CYP1A2*, *GSTT1*(del), *GSTM1*(del), rs1138272 *GSTP1* выполнено методом ПЦР в режиме Real Time. Статистический анализ – программы IBM SPSS Statistics 21.0, SNPStats. Проведен поиск ассоциаций полиморфизмов исследуемых генов с НБ, рассчитано отношение шансов (OR 95 % CI) по моделям наследования.

У шорцев выявлено преобладание частоты гомозиготного генотипа ТТ гена *CYP1A1* (rs4646903) – 0,643. Достаточно редкий генотип СС (0,044) у шорцев встречается в несколько раз чаще, чем у русского населения Горной Шории и может быть информативным в дифференциации монголоидных и европеоидных групп населения. Более высокий уровень гетерозиготности у шорцев обеспечивает большие возможности для сохранения редкого мутантного аллеля С в популяции (Н_с, шорцы – 0,321, европеоиды Горной Шории – 0,126). В нашем исследовании частота предкового аллеля С гена *CYP1A2* (rs762551) у шорцев составила 0,352, мутантного – 0,648. Статистически значимые отличия по частоте полиморфных вариантов гена *CYP1A1* (rs4646903) у шорцев отмечены с европеоидным населением Горной Шории ($p < 0,001$) и Республики Башкортостан ($p < 0,05$), а гена *CYP1A2* (rs762551) только с русскими Республики Башкортостан ($p = 0,049$).

Генетическая структура коренных народов России характеризуется большим размахом изменчивости нулевого варианта генов *GSTM1* и *GSTT1*. Этнические группы с максимальной частотой делеционного генотипа *GSTM1* – башкиры (0,63) (О.В. Кочетова, Г.Ф. Корытина и др., 2019), буряты (0,487 – 0,577) (Л.Э. Табиханова, Л.П. Осипова и др., 2019). Сниженные частоты имеют самодийские этносы – нганасаны (0,09), селькупы (0,20) Северной Сибири (Р.П. Корчагина, Л.П. Осипова и др., 2011).

Частота генотипов *GSTT1* 0/0 и *GSTM1* 0/0 у шорцев (0,187 и 0,173) оказались в 1,4 и 2,4 раза ниже, чем у русских Горной Шории.

Сравнительный анализ распространенности делеций генов *GSTT1* и *GSTM1* у шорцев с монголоидным населением (татары, башкиры, буряты восточные, буряты западные) показал статистически значимые различия со всеми сравниваемыми популяциями по гену *GSTM1* ($p < 0,001$), восточными ($p < 0,001$) и западными ($p = 0,016$) бурятами по гену *GSTT1*.

По гетерозиготному варианту гена *GSTP1* (rs1138272) шорцы имеют близкие значения со сравниваемыми популяциями (0,1 – 0,183), за исключением западных бурят (0,029, $p < 0,001$).

Гены, кодирующие ферменты биотрансформации ксенобиотиков, играют существенную роль в патогенезе НБ, повреждающее

действие которых может происходить на всех этапах беременности (Л.А. Гордеева и др., 2017). Дисбаланс активности ферментов I и II фаз биотрансформации приводит к накоплению высокотоксичных промежуточных метаболитов, усилению окислительного стресса и повреждению клеточных структур.

В работах отечественных и зарубежных авторов имеются многочисленные указания на связь ферментов глутатион-S-трансфераз (GST) с потерей беременности, однако данные об этнических особенностях распределения генетических маркеров при этой патологии немногочисленны и зачастую противоречивы (R.R. Nair et al., 2013; F. Parveen et al., 2010; Л.А. Гордеева и др., 2016; R. Polimanti et al., 2012).

У женщин шорской национальности выявлена статистически значимая ассоциация гомозиготного делеционного генотипа *GSTM1* с риском НБ (OR = 3,07; 95 % CI: 1,18 – 7,97; p = 0,018, рецессивная модель). Для делеции гена *GSTT1* значимой ассоциации с НБ не обнаружено.

Значимая ассоциация отмечена и при сравнении с общепопуляционным контролем: $\chi^2 = 4,089$, p = 0,044 (OR = 0,50, 95 % CI: 0,26 – 0,99; p = 0,05).

Комбинация двойных «функционально ослабленных» генотипов генов *GSTM1* и *GSTT1* в исследуемой выборке выявлена только у женщин с потерей беременности (3,92 %).

Для полиморфизмов генов *GSTT1* (del), rs1138272 гена *GSTP1*, rs4646903 гена *CYP1A1*, rs762551 гена *CYP1A2* статистически значимой ассоциации с НБ ни по одной модели наследования не получено.

Распределение полиморфных вариантов генов *CYP1A1* (rs4646903), *CYP1A2* (rs762551), *GSTP1* (rs1138272) в группе женщин с НБ и контроле соответствовало равновесию Харди–Вайнберга (p > 0,05).

Таким образом, изучение генетических механизмов индивидуальной чувствительности к ксенобиотикам имеет важное значение для охраны репродуктивного здоровья женщин коренных национальностей региона.

Полученные данные позволят разработать дополнительные диагностические и прогностические критерии НБ у женщин коренных национальностей Кузбасса, оптимизировать лечебно-профилактические мероприятия, а также послужат основой для дальнейших эпидемиологических и фармакогенетических исследований в регионе.

**АССОЦИАЦИИ ПАРАМЕТРОВ ОПУХОЛЕВОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ
С КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ
ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА**

Иванов А.А., Бакарев М.А.

*Федеральный исследовательский центр фундаментальной
и трансляционной медицины
Новосибирск, Россия*

Рак желудка (РЖ) остается одним из наиболее агрессивных онкологических заболеваний с высоким показателем летальности. Несмотря на определенный прогресс в хирургических технологиях и режимах лекарственной терапии, 5-летняя выживаемость пациентов с распространенными стадиями болезни по-прежнему остается неудовлетворительной и не превышает 5–20 %, что актуализирует поиск дополнительных прогностических и предиктивных факторов для более точной стратификации риска и персонализации лечения, в том числе на основе углубленного анализа морфологических характеристик опухоли. Помимо классических морфологических критериев большое значение в оценке агрессивности опухоли имеют параметры, характеризующие ее инвазивный потенциал и особенности микроокружения.

Цель исследования – изучение клиничко-морфологических особенностей первичной опухоли и регионарных метастазов рака желудка для выявления значимых прогностических факторов специфической выживаемости и формирования основы для дальнейших молекулярно-генетических и иммуногистохимических исследований.

Проанализирован операционный материал 193 пациентов с аденокарциномой желудка. Образцы желудка фиксировали в 10 % растворе формалина с последующей проводкой и заливкой в парафин согласно стандартным гистологическим протоколам. Из полученных парафиновых блоков изготавливали серийные срезы толщиной 3–5 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином для светооптического анализа. Патоморфологический анализ включал оценку следующих параметров: гистологический тип первичной опухоли, степень опухолевой дифференцировки (G), глубина инвазии в стенку желудка (T-стадия), характер изъязвления слизистой оболочки, выраженность десмопластической реакции (фиброза

стромы). Особое внимание уделялось выявлению признаков перинеуральной, а также лимфо- и веноваскулярной инвазии. В рамках стадирования оценивали наличие регионарных метастазов (N-стадия) с указанием общего количества исследованных и пораженных метастазами лимфатических узлов. Степень фиброза опухолевого узла, отражающую выраженность десмопластической стромальной реакции, оценивали на основании анализа соотношения стромального компонента и опухолевых клеток, а также плотности и организации стромы, при увеличении $\times 100$ и $\times 400$. При полуколичественной оценке использовали 4-балльную шкалу.

Выраженность десмопластической реакции (степень фиброза опухолевого узла) положительно коррелировала с основными клинико-морфологическими параметрами при раке желудка. В частности, выраженный фиброз (2–3 балла) был ассоциирован с наличием лимфогенного метастазирования ($p = 0,006$) – среди пациентов с метастазами в регионарные лимфоузлы (N+) выраженный фиброз наблюдался в 50 % случаев, тогда как в группе без метастазов (N0) его частота была статистически значимо ниже – 29,9 %. Аналогичная закономерность выявлена при анализе распространенности опухолевого процесса: при распространенных стадиях (III–IV) частота выраженного фиброза возрастала до 49 % в сравнении с 31,2 % при локализованном процессе ($p = 0,016$).

Большой интерес представляет сильная ассоциация между степенью фиброза и гистологическими характеристиками опухоли – степенью злокачественности ($p = 0,001$) и гистологическим типом. При стратификации по гистологическим группам обнаружено, что выраженный фиброз преобладает в группе агрессивных гистологических вариантов (дискогезивная, муцинозная, смешанная, низко- и недифференцированная карциномы), где он отмечался в 54 % случаев, в отличие от группы с более благоприятными гистологическими типами (тубулярная, перстневидноклеточная карциномы), где его частота составляла 32,3 % ($p = 0,004$).

Однако наиболее выраженные ассоциации выявлены при анализе инвазивных характеристик опухоли. Перинеуральная инвазия (PNI) статистически значимо коррелировала с выраженным фиброзом: в группе с наличием перинеуральной инвазии фиброз 2–3 степени диагностирован в 61,3 % случаев, тогда как при ее отсутствии – лишь в 25,7 % ($p < 0,001$). Аналогичная закономерность наблюдалась для лимфоваскулярной инвазии (LVI) (58 % случаев против 21,0 %, $p < 0,001$).

PN1 оказалась сильно взаимосвязана со всеми основными клинико-морфологическими параметрами, которым придается большое значение в прогнозе рака желудка. Частота PN1 значительно возросла (на 38 % и 40 %) при увеличении глубины инвазии (T3–4 в сравнении с T1–2) и появлении регионарных метастазов ($p < 0,001$ в обоих случаях), причем сила связи с лимфогенным метастазированием была выше ($\chi^2 = 30,6$). Значимые ассоциации (в порядке уменьшения их силы) отмечены со степенью фиброза опухоли, стадией заболевания, степенью дифференцировки, наличием изъязвления и гистологической группой. Однако наиболее сильная взаимосвязь, как и следовало ожидать, была зарегистрирована с близким по природе феноменом – лимфоваскулярной инвазией, при наличии которой частота PN1 увеличивалась более чем в полтора раза ($p < 0,001$, $\chi^2 = 55,6$).

LVI демонстрировала очень похожий спектр ассоциаций со всеми анализируемыми клинико-морфологическими показателями. Однако взаимосвязи с глубиной инвазии, стадией и изъязвлением были несколько слабее, а с метастазами в регионарные узлы, степенью фиброза и, особенно, гистологической группой – немного сильнее.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что выраженный фиброз стромы является статистически значимым маркером агрессивного фенотипа рака желудка, ассоциированным с неблагоприятными клинико-морфологическими характеристиками, включая лимфогенное метастазирование, распространенные стадии заболевания, низкую дифференцировку опухоли и наличие периневральной и лимфоваскулярной инвазии. Выявленные взаимосвязи подчеркивают важную роль опухолевой стромы в прогрессии рака желудка и ее потенциал в качестве прогностического фактора. Полученные данные об особенностях опухолевой стромы в различных гистологических вариантах рака желудка создают основу для дальнейших исследований, направленных на выявление специфических молекулярных маркеров, которые могли бы улучшить прогнозирование течения заболевания и способствовать разработке индивидуализированных протоколов лечения.

**ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ КАЛЬЦИТРИОЛА
И ЕГО КОМБИНАЦИИ С ХИМИОПРЕПАРАТАМИ
НА ПРОЛИФЕРАЦИЮ КЛЕТОК АДЕНОКАРЦИНОМЫ ЛЕГКОГО A549**

**Калинина Т.С., Конончук В.В., Ковальчук Е.С., Сон И.Э.,
Валембахов И.С., Ключова Л.С.**

*Федеральный исследовательский центр фундаментальной
и трансляционной медицины
Новосибирск, Россия*

Многие исследования, выполненные в последние годы, продемонстрировали противоопухолевые свойства витамина D, и предполагается, что витамин D или его аналоги могут применяться в качестве дополнительного средства при лечении онкологии с целью увеличить эффективность основной терапии. Для многих клеточных линий было показано, что кальцитриол (активная форма витамина D) усиливает опосредованное химиотерапевтическими препаратами торможение роста. Это позволяет предположить, что благодаря добавлению в схему лечения добавок витамина D будет возможно снизить дозу цитостатиков, тем самым снижая риск побочных эффектов после химиотерапии.

Рак легкого (РЛ) является одной из наиболее агрессивных форм злокачественных новообразований. Самым распространённым типом РЛ является аденокарцинома легкого (АКЛ). Поэтому целью исследования стал анализ эффектов кальцитриола и комбинации кальцитриола с химиопрепаратами на пролиферацию клеток АКЛ A549 и экспрессию в них генов-мишеней рецептора к витамину D (VDR), кодирующих регуляторы пролиферации.

Гены-мишени VDR были отобраны с помощью ресурса Harmonizome и данных научной литературы. Для оценки экспрессии отобранных генов проводили ПЦР в режиме реального времени. Цитотоксичность комбинаций соединений оценивали посредством окрашивания сульфородамино В (SRB). Во всех экспериментах клетки обрабатывали исследуемыми соединениями в течение 48 часов. Пролиферирующие (Ki-67-положительные) клетки определяли с помощью иммунофлуоресцентного анализа. Изображения получали с помощью автоматической системы визуализации IN Cell Analyzer 2200 (GE Healthcare, Великобритания). Полученные изображения анализировали с использованием программного обеспе-

чения IN Cell Investigator (версия 1.5, GE Healthcare, Великобритания) для определения и подсчёта Ki-67-положительных клеток.

Стандартными химиопрепаратами при лечении АКЛ являются карбоплатин и паклитаксел. В рамках исследования в первую очередь были определены субтоксические дозы этих препаратов, вызывающие снижение жизнеспособности клеток A549 не более чем на 10–15 %. Такими концентрациями оказались 10 мкМ и 1,2 нМ соответственно. Было установлено, что кальцитриол существенно усиливает ингибирование жизнеспособности клеток химиопрепаратами. Так, обработка клеток 10 мкМ карбоплатином не приводила к достоверному снижению количества жизнеспособных клеток. Но число таких клеток падало на 13–16 % под действием комбинации карбоплатина с кальцитриолом. Аналогично при обработке паклитакселом снижение жизнеспособности клеток составило 13 %, а при обработке комбинацией паклитаксела с кальцитриолом – 20 %. Обработка клеток только кальцитриолом (200 нМ) не приводила к достоверным изменениям в количестве жизнеспособных клеток.

Среди генов-мишеней VDR были обнаружены такие регуляторы пролиферации как *CDKN1A*, *KLF4*, *CDKN3*, *CDK4*, *CDC5L*. При исследовании их экспрессии в клетках A549 были выявлены изменения в уровнях мРНК *CDKN1A* и *KLF4*. Так, экспрессия *CDKN1A* увеличивалась примерно в 12 раз под действием комбинации паклитаксела и карбоплатина и комбинации обоих химиопрепаратов с кальцитриолом. Важно отметить, что экспрессия этого гена также в 12 раз увеличивалась в клетках, обработанных комбинацией карбоплатина с кальцитриолом, в то время как обработка клеток только карбоплатином приводила к росту экспрессии *CDKN1A* только в 5 раз. Экспрессия *KLF4* увеличивалась в 3 раза под действием комбинации паклитаксела с карбоплатином и в 5 раз под действием комбинации химиопрепаратов с кальцитриолом. Эти гены кодируют белки, участвующие в регуляции клеточного цикла и его остановке. Поэтому далее было исследовано влияние комбинации химиопрепаратов с кальцитриолом на количество пролиферирующих клеток (Ki-67-положительных) и покоящихся (Ki-67-негативных). В результате выявлено, что через 48 часов инкубации клеток с комбинацией химиопрепаратов доля пролиферирующих клеток была повышена примерно на 10 %. Вероятно, это связано с гибелью высокочувствительных к химиопрепаратам клеток в первые часы инкубации. Однако при обработке клеток комбинацией химиопрепаратов с кальцитриолом доля пролиферирующих клеток

оказалась снижена на 10 % по сравнению с контролем. Следовательно, добавление кальцитриола способствовало снижению пролиферативной активности клеток АКЛ.

Таким образом, согласно полученным в ходе исследования результатам, кальцитриол действительно потенцирует действие карбоплатина и паклитаксела, усиливая индуцируемое ими снижение числа жизнеспособных клеток А549, а также уменьшает долю пролиферирующих клеток.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (грант № 26-25-20121)

**ИССЛЕДОВАНИЕ СВЯЗИ ГЕНОВ-МИШЕНЕЙ
АРИЛ-ГИДРОКАРБОНОВОГО РЕЦЕПТОРА С ПАТОГЕНЕЗОМ РАКА
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

**Калинина Т.С., Конончук В.В., Сон И.Э., Ковальчук Е.С.,
Мелехов С.П., Гуляева Л.Ф.**

*Федеральный исследовательский центр фундаментальной
и трансляционной медицины
Новосибирск, Россия*

В последние годы возрос интерес к исследованиям роли арил-гидрокарбонowego рецептора (AhR) в развитии и/или прогрессии рака молочной железы (РМЖ). Существование перекрёстного взаимодействия между сигнальными путями AhR и эстрогенового рецептора (ER), участвующего в патогенезе гормонозависимого РМЖ, позволяет предполагать, что агонисты или антагонисты AhR потенциально могут выступать препаратами для клинического применения в терапии РМЖ. Однако существенной проблемой стали противоречивые данные о конкретной функции AhR в РМЖ, так как разными исследователями наблюдались как онкогенные, так и опухоль-супрессирующие эффекты его агонистов. Поэтому целью исследования стал поиск генов-мишеней AhR, в том числе общих мишеней для ER и AhR, экспрессия которых при РМЖ зависит от статуса ER, а также исследование влияния агонистов и/или антагонистов рецепторов AhR и ER на их экспрессию *in vitro*.

Список генов-мишеней ER и AhR был получен с помощью ресурса Harmonizome. Данные о связи экспрессии генов со статусом ER опухолей были получены с помощью платформы UALCAN, которая позволяет анализировать данные The Cancer Genome Atlas (TCGA). Клетки люминального В HER2-позитивного РМЖ BT474 обрабатывали агонистами AhR омегапразолом (75 мкМ), бензо(а)пиреном (БП, 1 мкМ), агонистом ER эстрадиолом (10 нМ) и/или антагонистом ER тамоксифеном (10 мкМ) в течение 48 часов. Экспрессию генов в обработанных клетках оценивали методом ПЦР в режиме реального времени.

Согласно данным Harmonizome, мишенями AhR могут являться 666 генов, а мишенями ER – 2253 гена. При сравнении этих списков генов было обнаружено, что 197 генов являются мишенями для обоих рецепторов. В ходе анализа данных TCGA выявлено, что экспрессия 89 общих генов-мишеней ER и AhR в опухолях МЖ

зависит от статуса ER – экспрессия этих генов в образцах люминального РМЖ достоверно отличается от уровней их экспрессии как при HER2-позитивном, так и при трижды-негативном РМЖ. Далее гены-мишени, профиль экспрессии которых был достоверно связан со статусом ER при РМЖ, были ранжированы по кратности изменения уровней их экспрессии при люминальном РМЖ относительно ER-негативных подтипов РМЖ. Наиболее высокая кратность изменений экспрессии при люминальном РМЖ относительно других подтипов среди общих генов-мишеней рецепторов была выявлена для *TFF1*, *AGR3* и *ESR1*. При аналогичном ранжировании всех мишеней AhR, в том числе не являющихся мишенями ER, максимальная разница в уровнях экспрессии между гормонозависимыми опухолями и ER-негативными также выявлена для *TFF1*, *AGR3* и *ESR1*. Более того, среди всех мишеней ER, генами с наиболее высокой кратностью изменений экспрессии при люминальном РМЖ являются *AGR3*, *SERPINA11*, *TFF1*, *ESR1*. При этом количество мРНК *TFF1* и *AGR3* в люминальных опухолях представлено на высоком уровне – около 300 транскриптов на миллион. Кроме этого, согласно данным TCGA экспрессия *TFF1* выше в опухолях пациентов, имеющих метастазы в лимфоузлах. Следовательно, гены *TFF1* и *AGR3* могут играть важную роль в гормонозависимом канцерогенезе, а в изменении профиля их экспрессии при РМЖ могут участвовать сигнальные пути как ER, так и AhR.

При исследовании экспрессии *TFF1* и *AGR3* в клетках BT474 было обнаружено, что их экспрессия снижалась в 1,5 раза под действием омепразола, экспрессия *TFF1* также снижалась в 1,7 раза под действием бензпирена (БП). Но наиболее значительные изменения в экспрессии генов были обнаружены при обработке клеток комбинацией тамоксифена и омепразола. Так, в клетках, обработанных тамоксифеном, наблюдалась тенденция к снижению экспрессии *AGR3*, а экспрессия *TFF1* падала в 7 раз. Однако при обработке клеток комбинацией тамоксифена с омепразолом уровни экспрессии *AGR3* и *TFF1* снижались в 2 и в 25 раз соответственно. Примечательно, что БП оказывал синергическое действие с тамоксифеном только в случае гена *AGR3*.

Таким образом, в ходе исследования обнаружено, что среди генов-мишеней ER и мишеней AhR *AGR3* и *TFF1* относятся к числу генов с наиболее выраженными различиями в уровнях экспрессии между гормонозависимыми опухолями и ER-негативными. Агонист AhR омепразол и антагонист ER тамоксифен синергически

снижают экспрессию этих генов в клетках гормонозависимого РМЖ BT474, что, вероятно, обусловлено взаимодействием сигнальных путей рецепторов. Полученные результаты свидетельствуют о потенциальной возможности использования агонистов AhR для повышения эффективности антигормональной терапии.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 26-25-20031)

КООРДИНАЦИОННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ МЕТАЛЛОВ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ АГЕНТЫ: ИССЛЕДОВАНИЕ СВЯЗИ «СТРУКТУРА – БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ»

Клюшова Л.С.¹, Ермакова Е.А.^{1,2}, Голубева Ю.А.^{1,2}, Лидер Е.В.²

¹ *Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины
Новосибирск, Россия*

² *Институт неорганической химии им. А.В. Николаева (ИНХ СО РАН)
Новосибирск, Россия*

Несмотря на значительный прогресс в разработке противоопухолевых препаратов, смертность от онкологических заболеваний остается высокой. Существующие методы химиотерапии на основе традиционных цитостатиков и таргетных препаратов имеют очевидные недостатки и ограниченную эффективность. В связи с этим большое внимание уделяется поиску альтернативных терапевтических агентов. В данном контексте активно исследуются комплексы переходных металлов, таких как медь (Cu), марганец (Mn) и цинк (Zn). Данные элементы обладают вариативностью степеней окисления, координационных чисел и способны образовывать координационные соединения с широким спектром биоактивных молекул.

Наряду с центральным атомом, ключевым фактором, определяющим биологические свойства соединений, является природа лигандов. Значительный интерес представляют комплексы на основе производных N-донорных лигандов (L^{N-N}) – 2,2'-бипиридина (bipy) и 1,10-фенантролина (phen), которые зарекомендовали себя как эффективные компоненты цитотоксических агентов. При дизайне смешаннолигандных комплексов их часто комбинируют с другими лигандами – донорами азота или кислорода. Среди них особое место занимают тетразолаты, привлекающие внимание огромным разнообразием структурных топологий, широким спектром физико-химических свойств и высокой биологической активностью.

Цель работы – систематическое *in vitro* исследование взаимосвязи «структура – биологическая активность» в ряду смешаннолигандных координационных соединений металлов (медь, марганец, цинк, никель и кобальт) на основе полипиридиновых (L^{N-N}) и тетразолатных лигандов.

Оценка цитотоксической активности на пяти опухолевых (Нер-2 – карцинома гортани, НерG2 – гепатоцеллюлярная карцинома, MCF-7 – аденокарцинома молочной железы, A549 и SK-LU-1 – аденокарцинома легкого) и двух неопухолевых (HEK293 – эмбриональные клетки почки, MRC-5 – фибробласты лёгкого) линиях клеток человека позволила выявить закономерности влияния природы центрального атома и топологии лигандов на выраженность цитотоксического эффекта.

Для всех исследованных комплексов наблюдается ключевая закономерность: выраженность цитотоксических свойств в первую очередь определяется природой центрального атома. Значимую цитотоксическую активность проявляют исключительно комплексы меди(II) и некоторые комплексы марганца(II). Все соединения цинка(II) за одним исключением, никеля(II) и кобальта(II) практически неактивны ($LC_{50} > 50\text{--}100$ мкМ) на всех линиях клеток человека. Из трёх варьируемых структурных факторов (металл, производное тетразола, производное L^{N-N}) именно L^{N-N} оказывает наиболее систематическое влияние на уровень цитотоксичности активных комплексов. Эта закономерность четко прослеживается во всех группах соединений, но наиболее наглядно в ряду комплексов меди(II). Для каждого из исследованных тетразольных лигандов (5-метил-1*H*-тетразол, 5-фенил-1*H*-тетразол (ФТ), 4-хлор-5-фенил-1*H*-тетразол (Cl-ФТ), 5-бензил-1*H*-тетразол и 1*H*-тетразолил-5-уксусная кислота (TZA)) наблюдается одно и то же упорядочение активности в зависимости от L^{N-N} : 2,2'-бипиридин < 4,4'-диметил-2,2'-бипиридин < 1,10-фенантролин < 4,7-диметил-1,10-фенантролин $\approx$ 1,10-фенантролин-5,6-дион (phendione). В отличие от полипиридинового лиганда, влияние тетразольного заместителя неоднозначно.

Среди активных соединений общую селективность в отношении всех исследованных опухолевых линий по сравнению с фибробластами MRC-5 проявили два комплекса: $[Cu(\text{phendione})(\text{ФТ})_2]$ и $[Mn(\text{phendione})(H_2O)_3(Cl\text{-}\text{ФТ})](Cl\text{-}\text{ФТ}) \cdot 2H_2O$. Кроме того, медные комплексы с 1*H*-тетразолил-5-уксусной кислотой продемонстрировали избирательность в отношении клеток НерG2, а комплекс цинка (II) с TZA и phendione – селективность к линии MCF-7.

Исследование цитотоксической активности селективных комплексов на трехмерных клеточных сфероидсах НерG2 показало, что в случае соединений с 1,10-фенантролин-5,6-дионом эффективность на 2D- и 3D-моделях сопоставима. Для остальных комплексов при переходе к трехмерной культуре наблюдалось закономерное снижение цитотоксических свойств.

Оценка способности комплексов меди(II) преодолевать множественную лекарственную устойчивость проводилась на полученной нами сублинии Hep-2C, устойчивой к действию цисплатина. Установлено, что в отличие от большинства лидеров, снижающих эффективность на резистентной модели, комплексы $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{TZA})]_n$, $[\text{Cu}(\text{phendione})(\text{H}_2\text{O})(\text{TZA})] \cdot 0,8\text{H}_2\text{O}$ и $[\text{Cu}(\text{phendione})(\text{ФТ})_2]$ сохраняют свою цитотоксическую активность. При этом последние два соединения также продемонстрировали способность ингибировать транспортную активность Р-гликопротеина (Р-gr), восстанавливая внутриклеточное накопление субстрата Р-gr – кальцеина (Calcein-AM), что указывает на их потенциал в преодолении химиорезистентности опухолей.

Для оценки возможных предпосылок цитотоксического действия на следующем этапе работы было изучено влияние соединений-лидеров на индукцию окислительного стресса и функциональное состояние митохондрий опухолевых клеток HepG2 и MCF-7. Методом флуоресцентной микроскопии установлено, что комплексы $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{TZA})]_n$ и $[\text{Cu}(\text{phendione})(\text{ФТ})_2]$ вызывают избыточную генерацию активных форм кислорода (АФК). Оценка митохондриального мембранного потенциала показала, что комплексы также вызывают деполяризацию митохондрий (митохондриальный мембранный потенциал снижается на 5–10 %), что согласуется с ростом АФК.

Таким образом, обобщение результатов исследования позволило установить ключевые закономерности взаимосвязи «структура – цитотоксическая активность» в ряду смешаннолигандных комплексов переходных металлов и выявить соединения-лидеры. Способность данных комплексов сочетать выраженную селективность действия *in vitro* и сохранение активности на 3D-моделях с эффективным преодолением множественной лекарственной устойчивости за счет ингибирования Р-гликопротеина открывает новые перспективы для их дальнейшего доклинического изучения.

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ФРАКЦИЙ ЛИПОПРОТЕИНОВ ПЛАЗМЫ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА ПУТЕМ ОБОГАЩЕНИЯ ИХ НАТИВНЫМ И РЕКОМБИНАНТНЫМ АПОА-I

Князев Р.А., Трифонова Н.В., Котова М.В., Поляков Л.М.

*Федеральный исследовательский центр фундаментальной
и трансляционной медицины
Новосибирск, Россия*

Избирательная доставка лекарственных средств, в частности, в область злокачественных новообразований и опухолей делает систему доставки на основе липопротеинов плазмы крови уникальной и обеспечивает её значительный потенциал при лечении злокачественных новообразований. На сегодняшний день наиболее перспективными в данном направлении выглядят липопротеины высокой плотности (ЛПВП). Об этом свидетельствует большое количество работ, в которых показано, что как для нативных, так и рекомбинантных ЛПВП в качестве полезной нагрузки могут выступать различные биологически активные соединения, лекарственные препараты, а также молекулы микроРНК.

Целью данного исследования было проведение ремоделирования фракций липопротеинов плазмы крови человека ЛПОНП, ЛПНП, ЛПВП путем обогащения их нативным и рекомбинантным апоА-I и выявление фракции с наибольшим насыщением.

Материалы и методы. Аполипопротеин А-I получали из ЛПВП человека методом делипидирования с последующим разделением методом гель-фильтрации на Сефарозе CL-6B в 0,01 М трис-HCl-буфере (рН 8,6), содержащем 6 М мочевины, 0,01 % азид натрия и 1 мМ фенилметансульфонилфторид (ФМСФ).

В НИИ биохимии ФИЦ ФТМ в лаборатории медицинской биотехнологии был получен рекомбинантный апоА-I человека. Данный белок (ρ апоА-I) с молекулярной массой ~28 кДа не имеет двух аминокислотных остатков с N-конца (аспарагиновая и глутаминовая кислоты), в остальном, по первичной структуре, он идентичен зрелому белку апоА-I человека.

Ремоделирование проводили методом обогащения липопротеиновых фракций ЛПОНП, ЛПНП, ЛПВП нативным апоА-I и рекомбинантным ρ апоА-I. Для этого в плазму крови человека добавляли белки, меченные FITC, аликвотами в объеме 50 мкл при 37 °C

и постоянном перемешивании до достижения объемного соотношения белок/ЛПП – 1:1 и 2:1, что соответствовало 320 мкг/мл и 640 мкг/мл конъюгата. Затем образцы инкубировали при 37 °С в течение 1, 3 и 24 ч. Далее проводили выделение липопротеиновых фракций методом ультрацентрифугирования.

Количественную оценку насыщения липопротеиновых частиц проводили на спектрофлуориметре RF-5301 PC (Shimadzu, Япония) при длине волны возбуждения 285 нм и эмиссии в диапазоне от 300 до 500 нм. Определение содержания белков в ЛПП-частицах проводили по калибровочным кривым стандартных растворов белок-FITC.

Статистическую обработку результатов проводили с вычислением простой средней арифметической (M), среднего квадратичного отклонения и ошибки средней (m). Совокупность исследуемых признаков распределялась по нормальному закону. Уровень значимости различий экспериментальных данных (p) рассчитывали с использованием t -критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Обработку результатов проводили с использованием прикладной компьютерной программы StatPlus 2009 (Analyst Soft, USA).

Результаты. Метод тушения триптофановой флуоресценции используется с конца 70-х годов и зарекомендовал себя как объективный, высокоинформативный метод анализа взаимодействий типа «белок-лиганд», а также как высокочувствительный метод обнаружения флуоресцирующих маркеров.

Анализ данных флуоресцентной спектроскопии показал, что при добавлении нативного апоА-I-FITC в плазму крови в концентрации 320 мкг/мл содержание конъюгата в ЛПВП в 3,4 раза превышало содержание меченого конъюгата в ЛПНП и в 3,14 – в ЛПОНП. При этом максимум насыщения происходил уже через 3 ч инкубации и составил 126 мкг/мл.

Увеличение концентрации белка до 640 мкг/мл также приводило к увеличению поглощения ЛПВП апоА-I-FITC. Максимум насыщения также происходит через 3 ч инкубации. При этом соотношение меченых ЛПВП/ЛПНП и ЛПВП/ЛПОНП увеличивалось в пользу ЛПНП и ЛПОНП. В результате содержание конъюгата в ЛПВП в 1,89 раза превышало содержание в ЛПНП и в 1,76 раза – содержание в ЛПОНП.

Данные, полученные при добавлении рекомбинантного апоА-I (ρ апоА-I), были схожи со значениями, полученными при использовании нативного апоА-I. Это указывает на структурную идентич-

ность исследуемых белков. Максимальное насыщение ρ апоА-I также было зафиксировано через 3 ч инкубации (при исходной концентрации 640 мкг/мл) и составило 120 мкг/мл.

Таким образом, проведенное исследование показало, что в процессе ремоделирования липопротеинов плазмы крови нативным апоА-I и рекомбинантным апоА-I происходит стабильное насыщение ЛП частиц этими белковыми молекулами. Установлено, что все исследуемые белки имеют большее сродство к ЛПВП. Максимум насыщения ЛП-частиц наступает через 3 ч инкубации при исходной концентрации белка 640 мкг/мл. Полученные ремоделированные частицы могут быть использованы в дальнейшем как потенциальные транспортные формы для биологически активных соединений, в том числе лекарственных препаратов, а также для доставки генетического материала в клетки-мишени при разработке новейших способов лечения злокачественных новообразований.

**АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ СПЛАЙСИНГ ЦИТОХРОМОВ P450
В РЕГУЛЯЦИИ БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ
ПО ДАННЫМ НАНОПОРОВОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ**

**Козлова А.С., Тарбеева С.Н., Сарыгина Е.В., Зорина Е.С.,
Ключникова А.А., Птицын К.Г., Хмелева С.А., Радько С.П.,
Курбатов Л.К., Лисица А.В., Ильгисонис Е.В., Пономаренко Е.А.**

*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт биомедицинской химии
имени В.Н. Ореховича», Москва, Россия*

Академик В.В. Ляхович и его школа заложили основы изучения цитохромов P450 как ключевых ферментов биотрансформации ксенобиотиков. Классические работы продемонстрировали множественность изоформ и их индуцибельность, однако транскрипционная регуляция не полностью объясняет межиндивидуальную вариабельность ответа на лекарства и токсины. В нашей работе альтернативный сплайсинг рассматривается как дополнительный посттранскрипционный механизм, расширяющий функциональное разнообразие изоформ CYP без увеличения числа генов.

Целью работы являлась характеристика репертуара сплайс-форм цитохромов P450 в образцах нормальной печени человека ($n = 3$) и клеточных линиях гепатоцитарного происхождения HepG2 ($n = 5$) и Huh7 ($n = 3$) методом нанопорового секвенирования, а также оценка вклада альтернативного сплайсинга в регуляцию биотрансформации ксенобиотиков. Полноразмерные транскрипты генов CYP секвенировали с помощью платформы *Oxford Nanopore Technologies*. Проводили анализ профилей сплайсинга методом главных компонент и структурное моделирование отдельных вариантов CYP102A1 с использованием AlphaFold2.

Среднее число сплайс-форм на экспрессируемый ген составляло 1,6, 2,1 и 1,9 ($p < 0,05$) для ткани печени, HepG2 и Huh7 соответственно. Анализ главных компонент по числу сплайс-форм на ген обеспечивал разделение образцов по типу биоматериала, что свидетельствует о специфичности профиля альтернативного сплайсинга. Из 384 генов, чьи белковые продукты задействованы в метаболизме лекарств (далее фармакогены), экспрессия 323 была обнаружена как минимум в одном типе биоматериала из трех анализируемых. Для ткани печени показано повышенное число сплайс-форм

генов путей метаболизма лекарств системой цитохромов P450 и фазы II биотрансформации ксенобиотиков. Для клеточных линий HepG2 и Huh7 разнообразие сплайс-форм было преимущественно характерно для генов, связанных с трансляцией, функционированием рибосом, процессингом РНК, а также с сигнальным путем Hedgehog, поддерживающий состояние стволовости клеток. Детекция минорных сплайс-форм зависела от глубины секвенирования: в библиотеках печени с меньшим числом прочтений практически отсутствовали транскрипты с низкой представленностью ($<0,3$ TPM). После выравнивания глубины прочтений различия профилей альтернативного сплайсинга между печенью, HepG2 и Huh7 сохранились.

Структурное моделирование вариантов цитохрома CYP102A1 (P450 BM3) использовали как модель для оценки возможных функциональных последствий структурных изменений белков семейства P450. CYP102A1 представляет собой бактериальный цитохром P450, в одной полипептидной цепи которого объединены гемовый каталитический и редуктазный домены. Моделирование изменений, затрагивающих области взаимодействия компонентов электрон-транспортной системы, продемонстрировало возможность нарушения взаимного расположения функциональных доменов и переноса электронов к каталитическому центру. Эти данные иллюстрируют потенциальный механизм, посредством которого альтернативный сплайсинг, затрагивающий функционально значимые участки цитохромов P450 или области их взаимодействия с редокс-партнерами, может приводить к образованию белковых продуктов с измененной каталитической активностью.

Для оценки вероятности реализации отдельных сплайс-форм на белковом уровне применяли обучение на положительных и неразмеченных данных (Positive-Unlabeled learning). В качестве положительного класса использовали сплайс-формы с масс-спектрометрически подтвержденным белковым продуктом, тогда как формы без такого подтверждения рассматривали как неразмеченные объекты. Подобная постановка учитывает ограниченную чувствительность масс-спектрометрического анализа: отсутствие идентифицированного белкового продукта не позволяет однозначно установить, что соответствующая сплайс-форма не транслируется. Интеграция транскриптомных, транслятомных и протеомных данных тем самым позволяет перейти от описания репертуара мРНК CYP к оценке вероятности функциональной реализации отдельных полноразмерных транскриптов.

Полученные результаты позволяют рассматривать альтернативный сплайсинг и селективную трансляционную реализацию образующихся транскриптов как взаимосвязанные уровни формирования молекулярного разнообразия системы цитохромов P450. Анализ СУР на уровне полноразмерных сплайс-форм дополняет традиционную оценку экспрессии генов и позволяет более детально характеризовать молекулярный фенотип клеток, участвующих в метаболизме ксенобиотиков. Различия между нативной печенью и клеточными моделями подчеркивают необходимость учитывать состав сплайс-форм при интерпретации экспериментов *in vitro*, а интеграция данных о транскрипции, сплайсинге и трансляции создает основу для дальнейшего изучения индивидуальной вариабельности биотрансформации лекарственных препаратов и других ксенобиотиков.

Ключевые слова: цитохром P450, альтернативный сплайсинг, нанопоровое секвенирование, биотрансформация ксенобиотиков, печень человека, клеточные линии HepG2/Huh7.

**ПОИСК БЕЛКОВ, БЛОКИРУЮЩИХ
ПОТЕНЦИАЛ-ЗАВИСИМЫЕ КАЛИЕВЫЕ КАНАЛЫ Kv1.3
В ТРАНСКРИПТОМАХ ЦЕСТОД**

Кутырева Л.И.¹, Кутырев И.А.²

*¹ Новосибирский государственный национальный
исследовательский университет
Новосибирск, Россия*

*² Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН
Улан-Удэ, Россия*

В 21 веке в промышленно развитых странах возросла встречаемость аллергических и аутоиммунных заболеваний. Согласно гигиенической гипотезе, это связано с улучшением санитарных условий, что привело к уменьшению воздействия различных иммунорегуляторных инфекционных агентов, в том числе гельминтов (Versini M. et al., 2015). Гельминтам важно долго просуществовать в теле хозяина, поэтому они выделяют иммунорегулирующие вещества, которые позволяют им маскироваться от иммунитета хозяина. Сейчас большой интерес вызывает идея использования этих иммунорегулирующих веществ в качестве препаратов для лечения аллергических и аутоиммунных заболеваний.

Испытания на животных показали, что гельминтозная терапия, экскреторно-секреторные компоненты и синтетические молекулы, полученные из гельминтов, могут лечить и/или предотвращать воспалительные заболевания, такие как болезнь Крона, язвенный колит, сахарный диабет 1-го типа, рассеянный склероз, ревматоидный артрит и астма. Клинические испытания, направленные на лечение пациентов с аутоиммунными заболеваниями живыми гельминтами, показывают, что такой способ имеет терапевтический эффект (Smallwood T. B. et al., 2017).

Потенциал-зависимый калиевый (Kv) 1.3 канал регулирует мембранный потенциал эффекторных Т-клеток памяти (ТЭМ), тем самым участвуя в их активации. Именно эти Т-клетки ассоциированы с такими аутоиммунными заболеваниями как рассеянный склероз, сахарный диабет 1 типа, ревматоидный артрит, псориаз и хроническая астма. При этом другие субпопуляции Т-клеток для регуляции мембранного потенциала используют другие каналы. Эти факторы позволяют рассматривать Kv1.3 как мишень для иммуно-

терапии. Более того, несколько ингибиторов Kv1.3 находятся в стадии разработки в качестве терапевтических средств против аутоиммунных заболеваний. Самыми перспективными являются ShK-пептиды (впервые выделены из яда морской анемоны *Stichodactyla helianthus*), блокирующие Kv1.3 каналы в пикомолярных концентрациях (Cahalan M. D. et al., 2009). В статье (Chhabra S. et al., 2014) были исследованы ShK-пептиды у паразитических червей. Из этой статьи были взяты аминокислотные последовательности активных центров ShK-белков паразитов и других организмов.

Мы проводили поиск гомологов пептидов, блокирующих каналы Kv1.3, в транскриптомах плероцеркоидов цестод *Dibothriocephalus dendriticus*, *D. latus*, *Ligula interrupta* и взрослых особей *D. dendriticus*. С помощью программы BLAST+ была создана локальная база данных из аминокислотных последовательностей активных центров пептидов, блокирующих каналы Kv1.3 и против неё были пробластованы транскриптомы исследуемых организмов с $e\text{-value } 1 \cdot 10^{-5}$. В результате в транскриптомах было найдено 18 потенциально иммунорегуляторных блокаторов каналов Kv1.3. Доменный анализ с помощью инструмента InterPro показал наличие в каждом из них доменов ShKT, который является основным доменом в белках, описываемых в статье (Chhabra S. et al., 2014). Однако в 5 из них на N-конце также есть домен коллагеназы, что указывает на возможность выполнения этими белками функции, отличающейся от иммунорегуляторной. Также с помощью инструмента SignalP-5.0 было выяснено, что 3 белка, имеющие домен коллагеназы, также имеют сигнальный пептид на N-конце. Это может указывать на то, что эти белки, возможно, являются коллагеназами, секретируемыми наружу при разрушении покровов хозяина. Остальные же 13 белков не имеют других доменов, однако домен ShKT в найденных белках может повторяться от 1 до 6 раз.

При разработке препарата против аутоиммунных заболеваний, скорее всего, можно будет использовать только часть белка, соответствующую одному домену ShKT, как например, сделали в статье (Chhabra S. et al., 2014). В результате работы в транскриптомах исследуемых цестод были найдены белки, которые в дальнейшем можно исследовать в качестве потенциальных иммунорегуляторных белков. В дальнейшем планируется исследование структуры найденных белков, докинг с Kv1.3 каналами и выбор наиболее перспективных белков для дальнейших лабораторных исследований.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ 25-24-00652.

**МОРФИН КАК РЕГУЛЯТОР ЭКСПРЕССИИ микроРНК
В ГИППОКАМПЕ МЫШЕЙ В МОДЕЛИ УСЛОВНО-РЕФЛЕКТОРНОГО
ПРЕДПОЧТЕНИЯ МЕСТА**

Леваневская В.А., Конончук В.В., Старостина М.В.

*Федеральный исследовательский центр фундаментальной
и трансляционной медицины
Новосибирск, Россия*

В настоящее время микроРНК (miR) рассматривают в качестве одних из ключевых молекулярных участников в эпигенетических механизмах формирования наркозависимости. Ряд miR, такие как miR-154-5p, miR-181a и miR-218-1-5p, высоко экспрессируются в гиппокампе – структуре, связанной с обучением и формированием памяти, в том числе и аддиктивной, развивающейся при наркозависимости. Валидной моделью изучения аддиктивной памяти служит модель условно-рефлекторного предпочтения места (УРПМ), основанная на классическом павловском обучении.

Целью работы было проведение анализа экспрессии miR-154-5p, miR-181a и miR-218-1-5p в гиппокампе мышей линии C57BL/6 в модели индуцированного морфином условно-рефлекторного предпочтения места.

Работа выполнена на самцах мышей линии C57BL/6. Животных распределяли на контрольную (К, $n = 6$) и опытную группы (О, $n = 12$). Выработку УРПМ проводили в установке, состоящей из трех отсеков, рисунок на стенках боковых отсеков отличался, центральный отсек имел белые стенки. Формирование УРПМ у группы О проводили в течение 8 дней, вводя морфин (10 мг/кг, 100 мкл, в/б) и помещая мышь в отсек, ассоциированный с морфином, а на следующий день делая инъекцию физиологического раствора (ФР) с помещением в неассоциированный отсек, далее чередуя эти процедуры в режиме «день через день». Контрольные животные получали инъекции ФР в том же объеме с помещением их в каждый из отсеков. Наличие УРПМ оценивали в тесте посткондиционирования по соотношению времени, проводимого в ассоциированном и неассоциированном с морфином отсеках. Тест показал, что у отдельных мышей предпочтение места не сформировалось. Для дальнейшего молекулярного анализа брали как мышей с наличием УРПМ (группа О1), так и мышей без УРПМ (группа О2). У живот-

ных извлекали гиппокамп, разделяя его на правую дорзальную и вентральную (RD, RV), левую дорзальную и вентральную (LD, LV) части в соответствии с межполушарной и дорзо-вентральной асимметрией. В образцах определяли уровень экспрессии miR-154-5p, miR-181a и miR-218-1-5p методом ПЦР в режиме реального времени.

Для группы O1 в сравнении с K показано достоверное повышение экспрессии miR-181a в LV и снижение экспрессии miR-218-1-5p в RD и LD. У группы O2 в сравнении с K обнаружено достоверное повышение экспрессии miR-154-5p в RD и miR-181a в RD, LD и LV. При сравнении группы O2 и O1 показано повышение экспрессии miR-154-5p в RD и RV, miR-181a в LD и miR-218-1-5p в RD. Исследование проведено в рамках темы государственного задания ФИЦ ФТМ.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ПЕПТИДА HLDF-6 В МОДЕЛИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ *IN VITRO*

Мангазеева Е.Д.^{1,2}, Аутеншлюс А.И.^{1,2}

¹ Новосибирский государственный медицинский университет
Новосибирск, Россия

² Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики –
структурное подразделение Федерального исследовательского центра
фундаментальной и трансляционной медицины
Новосибирск, Россия

Актуальность. Несмотря на успехи современной противоопухолевой терапии, поиск соединений, способных воздействовать на молекулярные механизмы клеточной пластичности и опухолевого микроокружения, остается одной из актуальных задач экспериментальной онкологии (Bar-Nai N., 2022). Особый интерес представляют дифференцирующие агенты, способные изменять функциональное состояние опухолевых клеток в направлении повышения степени их дифференцировки и снижения злокачественного потенциала опухоли (de Thé, 2018).

Цель исследования. Изучить молекулярные механизмы действия синтетического пептида HLDF-6 в модели рака молочной железы *in vitro*.

Материалы и методы. Исследование выполнено на биоптатах 44 пациенток с инвазивной карциномой молочной железы неспецифического типа G2. Из каждого биоптата формировали две параллельные пробы, которые инкубировали в течение 72 часов в среде DMEM/F12 без и с добавлением ацетил-амидной формы синтетического пептида HLDF-6 (20 мкг/мл). После инкубации проводили патоморфологическую оценку степени дифференцировки клеток с помощью световой микроскопии, оценку экспрессии генов MYC, SOX2, PAX5a и PAX5b методом RT-PCR и определение продукции цитокинов с использованием иммуноферментного анализа. Статистическую обработку выполняли с использованием критерия Вилкоксона и корреляционного анализа Спирмена с помощью программного обеспечения RStudio.

Результаты. На морфологическом уровне воздействие ацетил-амидной формы синтетического пептида HLDF-6 сопровождалось статистически значимым снижением относительного содержания низкодифференцированных клеток в биоптатах инвазивной карци-

номы молочной железы неспецифического типа по сравнению с контрольными пробами ($p < 0,001$). Изменения доли умеренно- и высокодифференцированных клеток не достигли уровня статистической значимости. Полученные данные свидетельствуют о смещении морфологического состава опухолевой ткани в сторону большей дифференцировки, что отражает дифференцирующее действие пептида HLDF-6.

Для понимания молекулярных механизмов выявленного дифференцирующего эффекта последовательно изучали изменения транскрипционной активности опухолевых клеток и состояния цитокинового микроокружения. Поскольку процессы клеточной пластичности и дифференцировки регулируются сложной сетью транскрипционных факторов и сигнальных белков, особый интерес представляла оценка экспрессии генов, потенциально вовлеченных в поддержание опухолевого фенотипа. В исследование были включены MYC – регулятор клеточной пролиферации и дифференцировки, SOX2 – фактор поддержания клеточной пластичности и стволового фенотипа, а также изоформы транскрипционного фактора PAX5 (PAX5a и PAX5b), участвующего в поддержании клеточной идентичности и программ дифференцировки. Таким образом, выбранный набор генов позволяет оценить различные аспекты регуляции клеточной пластичности и дифференцировки опухолевых клеток.

Воздействие HLDF-6 сопровождалось статистически значимым увеличением экспрессии MYC (fold change = 1,19 [0,54; 1,58]; $p = 0,014$), тогда как экспрессия SOX2, PAX5a и PAX5b достоверно не изменялась ($p > 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о селективном характере транскрипционного ответа на воздействие HLDF-6, затрагивающем преимущественно экспрессию MYC. Это позволяет предположить существование дополнительных механизмов регуляции, в частности изменений цитокинового микроокружения.

Поскольку процессы клеточной дифференцировки тесно связаны с функциональным состоянием клеток опухоли и ее микроокружения, следующим этапом исследования стала оценка продукции цитокинов, участвующих в регуляции воспаления, межклеточной коммуникации и ангиогенеза. Воздействие пептида HLDF-6 сопровождалось статистически значимым снижением продукции IL-6, IL-17, IL-18 и VEGF при одновременном повышении продукции IL-10 и GM-CSF ($p < 0,05$), что свидетельствует о комплексной перестройке цитокинового профиля опухолевой ткани.

Для оценки взаимосвязи между изменением транскрипционной активности и перестройкой цитокинового профиля проведен корреляционный анализ. При воздействии синтетического пептида HLDF-6 выявлена статистически значимая обратная корреляция между экспрессией гена MYC и продукцией GM-CSF ($r = -0,44$; $p = 0,004$). Обнаруженная взаимосвязь между экспрессией MYC и продукцией GM-CSF свидетельствует о сопряженности изменений транскрипционной активности опухолевых клеток и цитокинового микроокружения под воздействием HLDF-6.

Обсуждение. Хотя MYC традиционно рассматривается как протоонкоген, современные исследования свидетельствуют, что его функции не ограничиваются регуляцией клеточной пролиферации и включают участие в процессах клеточной пластичности и дифференцировки (Edwards-Hicks J. и др., 2022). В настоящем исследовании повышение экспрессии MYC сопровождалось морфологическими признаками повышения степени дифференцировки опухолевой ткани и перестройкой цитокинового профиля, что указывает на участие MYC в реализации дифференцирующего эффекта HLDF-6, а не на усиление злокачественного потенциала опухоли. Выявленная сопряженность между экспрессией MYC и продукцией GM-CSF свидетельствует о взаимосвязи транскрипционной активности опухолевых клеток и состояния их микроокружения (Kumar и др., 2022). Это позволяет предположить, что дифференцирующее действие HLDF-6 реализуется посредством комплексной перестройки функционального состояния опухолевых клеток и их микроокружения, а не исключительно за счет изменения экспрессии отдельных генов.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что действие HLDF-6 реализуется на нескольких взаимосвязанных уровнях организации опухолевой ткани – морфологическом, транскрипционном и уровне опухолевого микроокружения. Это расширяет представления о молекулярных механизмах действия HLDF-6 и обосновывает перспективность его дальнейшего изучения в качестве потенциального агента дифференцирующей терапии рака молочной железы.

**ВЛИЯНИЕ АМИНОМЕТИЛИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ
КВЕРЦЕТИНА НА ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ И МИТОХОНДРИАЛЬНЫЙ
МЕМБРАННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ФИБРОБЛАСТОВ ЧЕЛОВЕКА MRC-5**

Мамонтова Е.А, Ключова Л.С.

*Федеральный исследовательский центр фундаментальной
и трансляционной медицины
Новосибирск, Россия*

Введение. Окислительный стресс, обусловленный избыточной генерацией активных форм кислорода, лежит в основе многих патологий, сопровождающихся повреждением макромолекул и апоптозом клеток. Кверцетин является одним из наиболее изученных природных антиоксидантов, однако его клиническое применение ограничено низкой биодоступностью и плохой растворимостью в воде. Модификация его структуры рассматривается как перспективный подход к повышению его биодоступности и созданию новых высокоактивных соединений.

Цель работы – оценка антиоксидантной активности аминометилированных производных кверцетина с валином и глутамином, а также изучение их влияния на жизнеспособность и митохондриальный мембранный потенциал фибробластов легкого человека MRC-5 в условиях H_2O_2 -индуцированного окислительного стресса.

Материалы и методы. В работе был выполнен комплексный сравнительный анализ антиоксидантной активности аминометилированных производных кверцетина относительно эталонных антиоксидантов в различных модельных системах *in vitro*. Первичная оценка антиоксидантной активности соединений проводилась с помощью спектрофотометрических методов (тесты DPPH и ABTS, реакция Фентона). Цитотоксическая активность веществ оценивалась методом двойного флуоресцентного окрашивания с использованием красителей Hoechst 33342 и пропидий йодида. Протекторные свойства исследуемых производных, а также их влияние на митохондриальный мембранный потенциал клеток были изучены на клеточной модели MRC-5 в условиях H_2O_2 -индуцированного окислительного стресса.

Результаты и обсуждение. Исследование антиоксидантной активности в модельных химических системах (ABTS и DPPH) показало, что кверцетин превосходит по активности свои модифици-

рованные производные. Данный эффект обусловлен частичным экранированием реакционноспособных гидроксильных групп флавоноида аминокислотными остатками. Однако в реакции Фентона производное с валином показало более высокий результат, чем кверцетин, что может быть связано с дополнительной связывающей способностью валинового фрагмента.

Установлено, что кверцетин в концентрациях до 25 мкМ и его аминометилированные производные с валином и глутамином в концентрациях до 50 мкМ сами по себе не проявляют цитотоксических и цитостатических свойств в отношении фибробластов человека MRC-5. Однако в условиях индуцированного окислительного стресса характер действия соединений на клетки носил двойственный характер и определялся интенсивностью повреждающего фактора. Предварительное инкубирование фибробластов с веществами при умеренном окислительном стрессе (2 мМ H_2O_2) приводило к усилению клеточной гибели, тогда как при более сильном стрессе (3,2 мМ H_2O_2) минимальные концентрации (5 мкМ) всех соединений достоверно снижали популяцию мёртвых клеток. Исследуемые соединения оказывали выраженное структурно-зависимое влияние на митохондриальный мембранный потенциал фибробластов MRC-5 как при изолированном воздействии, так и на фоне окислительного стресса. Модификация кверцетина аминокислотами существенно изменяла кинетику митохондриальной деполяризации; вызываемое производными мягкое снижение мембранного потенциала, вероятно, запускает адаптивный ответ, временно повышающий устойчивость клеток к последующему окислительному воздействию.

Заключение. Модификация кверцетина аминокислотами снижает его общую антиоксидантную способность из-за частичного экранирования реакционноспособных гидроксильных групп, однако в условиях генерации гидроксильных радикалов валинсодержащее производное превосходит исходный флавоноид за счет дополнительной связывающей способности аминокислотного фрагмента. На клеточной модели MRC-5 соединения проявляют двойственный эффект: прооксидантный при умеренном стрессе и цитопротекторный в низких дозах (5 мкМ) при сильном окислительном воздействии. Данное защитное действие, сопряженное с изменением кинетики митохондриальной деполяризации, может быть связано с запуском внутриклеточного адаптивного ответа, повышающего общую устойчивость фибробластов.

**ВОЗМОЖНОСТИ МОЛЕКУЛЯРНОГО ДОКИНГА И ПЦР-АНАЛИЗА
ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПУТИ МЕТАБОЛИЗМА
НА ПРИМЕРЕ КОВАЛЕНТНОГО СОЕДИНЕНИЯ
БЕТУЛОНОВОЙ КИСЛОТЫ**

Мосалев К.И., Мухина И.Г., Иванов И.Д., Вавилин В.А.

*Федеральный исследовательский центр фундаментальной
и трансляционной медицины
Новосибирск, Россия*

Результаты докинг-исследования являются серьёзным аргументом при выборе вещества в качестве потенциального лекарственного средства (ЛС) для анализа его активности *in vivo*. Особенно это касается средств растительного происхождения. Зачастую в экстракте одного растения могут содержаться десятки веществ, существенно отличающихся по своей биологической активности. С помощью докинг-анализа предсказана сахароснижающая активность некоторых производных коричной и цис-ретиноевой кислоты, содержащихся в соке тропических растений (Ononamadu C.J. et al., 2021), противоопухолевые свойства компонентов растительных экстрактов, основанные на связывании рецепторов гормонов (например, эстрогеновых рецепторов – Sathish V. et al., 2025) и блокировании сигнальных путей (ингибирование JAK-STAT пути куркумином, сапонином и каротиноидами, Fuwei T. et al., 2025), а также многие другие фармакологические эффекты фитопрепаратов. Среди многочисленных онлайн-платформ для поиска молекулярных мишеней, нами использована в данной работе программа PASS, преимущество которой заключается в большом размере обучающей выборки (около 1,48 миллиона структур) (Поройков В.В., 2020).

В настоящей работе проанализированы пути метаболизма представителя нового класса потенциальных иммуностимулирующих средств – конъюгата бетулоновой кислоты и фурукумарина 9-(4-метилпиперазин-1-илметил)-2-(4-метил-1,2,3-триазол-1-ил) ореозелона (далее БК-ФК). Ранее в эксперименте было обнаружено повышение экспрессии гена, кодирующего ГМ-КСФ в костном мозге животных, а также увеличение содержания Т-лимфоцитов в крови мышей с иммуносупрессией после введения БК-ФК (Мосалев К.И. и др., 2023). Однако каких-либо исследований в отношении его метаболизма не проводилось.

Целью настоящей работы был поиск потенциальных путей биотрансформации БК-ФК. Он был проведён с помощью программы PASS. Докинг БК-ФК в активные центры ферментов суперсемейства CYP и в участки связывания ксенорецепторов CAR, PXR и RXR человека и мыши осуществлялся посредством программы Attracting Cavities 2.0. При этом степень сродства к веществу обратно пропорциональна величине расчётной энергии связи (Есв) и прямо пропорциональна доле кластеров с отрицательными значениями Есв (доля отр. кл.). Результаты анализа сродства БК-ФК к указанным факторам транскрипции были подтверждены в эксперименте с пероральным введением исследуемого вещества, растворённого в 1 % диметилсульфоксиде (ДМСО) мышам C57BL/6 в дозе 12 мг/кг массы тела, а также субстрата CYP2B10 – препарата циклофосамида (ЦФ) в дозе 200 мг/кг массы тела. На 3-и и 6-е сутки после введения субстанции в образцах печени животных была исследована экспрессия генов, кодирующих CYP, методом ПЦР в реальном времени (амплификатор CFX96, Bio-Rad; набор реактивов для выделения нуклеиновых кислот, проведения обратной транскрипции и ПЦР фирмы ООО «Биолабмикс»). Измерение проводили относительно контрольной группы животных, которым был введен только раствор 1 % ДМСО.

В результате исследования потенциальных белковых мишеней БК-ФК, участвующих в метаболизме ЛС у человека, было выявлено несколько наиболее вероятных кандидатов (вероятность 0,1 и более), в том числе CYP3A4 и УДФ-глюкуронозилтрансфераза 1A4. Однако самую высокую степень сродства к веществу продемонстрировали CYP2B6 и CAR (min Есв = –9,13 и –8,44 ккал/моль, доля отр. кл. = 0,82 и 0,92 соответственно). Из протестированных белковых мишеней на модели мыши наибольшим сродством к БК-ФК обладали CYP3A11, CAR и PXR (min Есв = –10,61; –9,25 и –8,1 ккал/моль, доля отр. кл. = 0,82; 1,0 и 0,4 соответственно). Корреляционное исследование значений Есв БК-ФК в организмах обоих видов подтвердило, что соединение-лиганд в активных центрах CAR, PXR и CYP 3A4 / 3A11 принимает аналогичные конформации, то есть «ведет себя» схожим образом в организме человека и мыши (коэффициенты корреляции Пирсона = 1,0; 0,95 и 0,78 соответственно; $p < 0,05$).

Выявленное в компьютерном анализе сродство к CAR и PXR подтвердилось в эксперименте на животных: после введения БК-ФК в печени мышей наблюдалось повышение экспрессии подконтрольных им генов – *Cyp2b10* (в 3,5 раза на 3-й день в монорегиме и в

2,7 раза в комбинации с ЦФ на 6-й день) и *Сур3a11* (в 3 раза в комбинации с ЦФ на 6-й день). Логично предположить, что БК-ФК, обладая сродством к SAR и активному центру CYP3A11, способно индуцировать экспрессию гена, продукт которого принимает участие в его метаболизме.

Таким образом, на примере конъюгата БК-ФК, рассмотрено применение компьютерного и молекулярно-биологического анализов для поиска путей метаболизма препарата. Полученные результаты взаимно дополняют друг друга, что говорит о высокой вероятности успешного нахождения фермента-метаболизатора вещества. Несмотря на то, что прямое доказательство роли CYP3A11 в метаболизме БК-ФК требует экспериментов с измерением его активности либо у высокоочищенной формы, либо в суспензии микросом с применением селективных ингибиторов (либо других системах), сочетание ПЦР и докинг-исследования может являться менее трудоёмкой альтернативой данному методу и позволяет экономить временные и материальные ресурсы для исследования.

Исследование выполнено в рамках темы госзадания 125031203556-7.

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ,
ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ И МИШЕНЬ-ОПОСРЕДОВАННЫХ СВОЙСТВ
КОМПЛЕКСОВ ЦИНКА С ПРОИЗВОДНЫМИ
N-АЛКЕНИЛИМИДАЗОЛОВ**

Мухина И.Г.¹, Лебедева С.А.^{2,3}

¹ *Федеральный исследовательский центр фундаментальной
и трансляционной медицины
Новосибирск, Россия*

² *Научно-технологический университет «Сирius»
федеральная территория «Сирius», Россия*

³ *Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)
Москва, Россия*

Комплексы цинка с производными имидазола представляют интерес как перспективные биологически активные соединения, сочетающие фармакологический потенциал гетероциклических лигандов и биологическую значимость цинка. Производные N-алкенилимидазолов могут обладать противовоспалительной, цитопротекторной и кардиотропной активностью, однако их дальнейшее изучение требует предварительной оценки фармакокинетики, токсичности и взаимодействия с потенциальными белковыми мишенями. Целью исследования являлось комплексное *in silico* прогнозирование фармакокинетических, токсикологических и фармакодинамических свойств комплексов цинка с производными N-алкенилимидазолов на основе анализа ADMET-профиля, печеночного метаболизма и взаимодействия с белковыми мишенями воспаления и ионного транспорта. Объектами исследования выступали соединения: бис(N-аллилимидазол)цинкдиацетат (ALL), N-изопропенилимидазолцинкдиацетат (Пилим-1) и бис(N-винилимидазол)цинкдиацетат (Ацизол).

Подготовку и оптимизацию молекулярных структур проводили в Avogadro. Фармакокинетические параметры оценивали с использованием SwissADME, токсикологические риски и особенности печеночного метаболизма – с помощью ADMETlab 3.0. Фармакодинамический профиль изучали методом молекулярного докинга. Структуры белков получали из Protein Data Bank и при необходимости моделировали в SWISS-MODEL; качество структур оцени-

вали в MolProbity. Первичный докинг проводили в CB-Dock2, последующий докинг в выбранные карманы связывания – с использованием SwissDock на портале Ecpasy SIB. В качестве мишеней использовали циклооксигеназы 1 и 2 (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), риадиноновый рецептор 1-го типа (RyR1), натриевый канал 5-го типа (субъединица альфа) (Nav1.5), аденозиновый рецептор (A1), потенциал-зависимый кальциевый канал L-типа (субъединица 1C) (Cav1.2) и так называемые «забавные» каналы: активируемые гиперполяризацией и регулируемые циклическими нуклеотидами калий/натриевые каналы 1–4 (HCN1–HCN4). Результаты оценивали по расчетным параметрам ADMET, токсикологического риска и значениям энергии связывания.

По данным SwissADME, все исследуемые комплексы характеризовались благоприятным прогнозируемым ADME-профилем: высокой желудочно-кишечной абсорбцией, способностью проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), отсутствием предпосылок к транспорту с участием Р-гликопротеина (P-gp), соответствием критериям Lipinski и Veber, а также одинаковым показателем Bioavailability Score – 0,55.

Значения топологической площади полярной поверхности (TPSA) находились ниже $90 \text{ \AA}^2$: для Пилим-1 – $81,86 \text{ \AA}^2$, для ALL и Ацизола – $88,24 \text{ \AA}^2$. Липофильность была умеренной: Log Po/w варьировал от 0,68 у Ацизола до 1,00 у Пилим-1. Все соединения имели хорошую расчетную водорастворимость, при этом наиболее благоприятные значения LogS были отмечены для Ацизола. Анализ BOILED-Egg подтвердил высокую вероятность пассивной абсорбции в ЖКТ, проникновения через ГЭБ и отсутствие Р-gp-опосредованного эффлюкса. Ни одно из соединений не ингибировало основные изоформы цитохрома P450: CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 и CYP3A4, что указывает на потенциально низкий риск CYP-опосредованных лекарственных взаимодействий. По данным ADMETlab 3.0, для всех комплексов выявлен сходный токсикологический профиль с прогнозируемым повышенным риском гепато-, нейро-, гено-, канцеро- и дерматотоксичности. При этом расчетные показатели кардиотоксичности и общей клеточной цитотоксичности были относительно низкими.

Молекулярный докинг с белками воспалительного профиля показал, что наибольшее сродство к ЦОГ-1 имел Ацизол: медианное значение расчетной энергии связывания составило около $-6,8 \text{ ккал/моль}$, что сопоставимо или превосходит показатели ряда референсных нестероидных противовоспалительных препа-

ратов (НПВП). ALL проявил умеренную аффинность, около $-5,8$ ккал/моль, а Пилим-1 — наименьшую, около $-4,4$ ккал/моль.

В отношении ЦОГ-2 медианные значения расчетной энергии связывания комплексов находились в диапазоне $-6,5 \dots -7,0$ ккал/моль и были сопоставимы с рядом неселективных НПВП и отдельных селективных ингибиторов ЦОГ-2, включая нимесулид, мелоксикам и этодолак, однако уступали коксикам.

При оценке взаимодействия с белками ионного транспорта комплексы не проявляли выраженного сродства к RyR1, A1-рецептору, Cav1.2 и HCN1–HCN4 по сравнению с референсными лигандами. Для Cav1.2 различие с классическими антагонистами кальция превышало $1,0\text{--}1,5$ ккал/моль. Для HCN-каналов комплексы уступали ивабрадину, что снижает вероятность выраженного ивабрадиноподобного действия.

Наиболее значимый результат среди мишеней ионного транспорта получен для Nav1.5: расчетное сродство комплексов цинка было сопоставимо с референсными соединениями, что позволяет рассматривать данный натриевый канал как потенциальную мишень для дальнейшего изучения.

Таким образом, комплексы цинка с производными N-алкенил-имидазолов обладают благоприятным прогнозируемым ADME-профилем и потенциально низким риском СYP-опосредованных лекарственных взаимодействий. Вместе с тем *in silico* анализ выявил токсикологические риски, требующие экспериментальной проверки. Наиболее перспективным соединением по совокупности фармакокинетических и докингговых данных является Ацизол, проявивший лучшую расчетную водорастворимость и наибольшее сродство к ЦОГ-1. Все комплексы показали сопоставимое с рядом НПВП сродство к ЦОГ-2, но уступали коксикам. Выраженное сродство к белкам ионного транспорта выявлено для Nav1.5, взаимодействие с которым требует дальнейшей экспериментальной валидации.

**ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА CYP2C9 НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ОБЕЗБОЛИВАНИЯ
С ПРИМЕНЕНИЕМ НПВС**

**Непорада Е.Л.¹, Субачева Е.Я.¹, Зейдабадинеджад М.¹,
Моллаев Г.Р.¹, Голамализадехахангар Ж.¹, Конончук В.В.²,
Иванов И.Д.², Вавилин В.А.^{1,2}**

*¹ Новосибирский государственный национальный
исследовательский университет
Новосибирск, Россия*

*² Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики –
структурное подразделение Федерального исследовательского центра
фундаментальной и трансляционной медицины
Новосибирск, Россия*

Послеоперационная боль остаётся одной из наиболее значимых проблем современной клинической медицины. При недостаточном контроле она приводит к ухудшению восстановления пациента, удлинению сроков госпитализации и формированию хронического болевого синдрома. Выраженность послеоперационного болевого синдрома определяется не только объёмом и характером хирургического вмешательства, но в значительной степени индивидуальными особенностями пациента, в том числе психоэмоциональными факторами, включающими тревогу, депрессию и катастрофизацию боли. Генетические факторы также влияют на формирование и восприятие болевого синдрома, в том числе генетические особенности метаболизма лекарственных препаратов.

Полиморфизм CYP2C9, участвующего в метаболизме нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), может приводить к изменению фармакокинетики и фармакодинамики анальгетиков, что отражается на эффективности послеоперационного обезболивания, однако его влияние на послеоперационный болевой синдром в настоящее время изучено недостаточно.

Цель исследования: изучить влияние полиморфизма CYP2C9 на выраженность послеоперационной боли и эффективность послеоперационного обезболивания с применением НПВС.

В исследование были последовательно включены 107 пациентов, госпитализированных на плановую эндоскопическую холецистэктомию в ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 25» г. Новосибирск, возрастом 18 лет и старше, при отсутствии хро-

нического болевого синдрома и потребности в анальгетиках на момент госпитализации. Критерии исключения: длительность операции более 90 минут, кровопотеря свыше 300 мл, перевод в отделение реанимации после операции.

Перед операцией пациенты прошли анкетирование, включающее вопросы для оценки психоэмоционального статуса, ожиданий по поводу боли после операции и общего состояния здоровья: 1) шкала катастрофизации боли, 2) опросник качества жизни ВОЗ (WHO Quality of Life), 3) уровня тревожности и депрессии (HADS) 4) выраженности болевого синдрома с использованием цифровой рейтинговой шкалы (ЦРШ) – были отобраны пациенты с оценкой – 0. Во время операции выполнен забор 4 мл крови из периферической вены для проведения генетического исследования. С использованием метода полимеразной цепной реакции с детекцией в реальном времени были определены функционально значимые полиморфные варианты *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3*. Все пациенты после операции рутинно получали НПВС (кеторолак 50 мг 2 раза в сутки) в первые 72 часа после операции. По требованию дополнительно назначался промедол в первые сутки. После операции у пациентов определялась выраженность боли по ЦРШ через 1, 6, 24, 48 и 72 часа.

Результаты исследования: в исследование было включено 107 пациентов, из них 24 % – мужчины, средний возраст $52,9 \pm 13,9$ года, ИМТ – $29,7 \pm 6,1$ кг/м²,

Частота встречаемости генотипов с функционально значимыми полиморфными вариантами гена *CYP2C9* в нашем исследовании ($n = 107$ человек) составила: для *CYP2C9*2* СС – 82,2 %, СТ – 15,9 %, ТТ – 1,9 %, для *CYP2C9*3* АА – 85,0 %, АС – 15,0 %, СС – 0 %, что соответствует литературным данным по Европейской популяции ($F = 5,3$; $p = 0,071$ и $F = 1,12$; $p = 0,57$ соответственно).

В первые сутки максимальный болевой синдром наблюдался спустя 1 и 6 часов после операции (ЦРШ (Ме [Q1;Q3] 3 [2; 4] и 3 [2; 4] соответственно). У большинства пациентов (67,3 %) в первые сутки монотерапия НПВС была недостаточно эффективна, и потребовалось дополнительное введение промедола. При этом наличие полиморфных вариантов *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* не влияло на вероятность неэффективности монотерапии НПВС (ОШ = 0,46 (95 % ДИ: 0,19; 1,1) и ОШ = 0,58 (95 % ДИ: 0,2; 1,5) соответственно. Присутствие гетерозиготного варианта *CYP2C9*2* увеличивало вероятность более выраженного болевого синдрома в 1 час после

операции, по сравнению с референсным гомозиготным вариантом ($F = 12,5$ $p = 0,015$). Полиморфные варианты *CYP2C9*3* не были связаны с более высокой выраженностью болевого синдрома в различных временных точках.

В нашем исследовании такие факторы как катастрофизация боли перед операцией коррелировали с выраженностью болевого синдрома в первые 6 часов после операции ($r = 0,217$, $p = 0,025$), а наличие тревоги/депрессии было связано с более интенсивной болью после операции ($F = 10,46$; $p = 0,004$).

**ВЛИЯНИЕ МИЕЛОПЕПТИДА-2 И ЕГО РЕТРО-ФОРМЫ
НА ДИФФЕРЕНЦИРОВКУ КЛЕТОК НЕЙРОБЛАСТОМЫ МЫШИ C-1300****Панкова Т.М., Старостина М.В.***Федеральный исследовательский центр фундаментальной
и трансляционной медицины
Новосибирск, Россия*

Пептиды костного мозга (миелопептиды) являются эндогенными регуляторами иммунной системы. К настоящему времени известны аминокислотные последовательности и действие на клетки иммунной системы шести миелопептидов (МП-1 – МП-6), показано отсутствие видовой специфичности, что позволяет создавать на их основе лекарственные препараты, направленные на коррекцию функций иммунной системы. Обнаружено также, что некоторые МП обладают противоопухолевым эффектом. Одним из них является МП-2, причем этот МП не действует непосредственно на клетки опухоли, а восстанавливает активность Т-лимфоцитов, подавленную продуктами опухоли, что приводило к значительному подавлению ее роста (Петров и др., 2005). Был синтезирован также ретро-миелопептид 2 (РМП-2) и показано, что противоопухолевая активность РМП-2 полностью аналогична активности МП-2 (Фонина и др., 2005). Ранее мы обнаружили, что МП-2 индуцирует морфологическую и функциональную дифференцировку клеток нейробластомы мыши C-1300: нейробласты отращивали отростки, формировали нейрональную сеть, в клетках регистрировали ионные каналы разных типов, появлялась способность генерировать потенциалы действия (Панкова и др., 2015, Береговой и др., 2019). Это позволило предположить, что сайты связывания МП-2 у клеток нейронального генеза отличны от сайтов у клеток мезенхимального происхождения, к которым относились клетки опухолей, использованных в работе Фоной и соавторов.

Целью представленной работы является сравнение действия МП-2 (Leu-Val-Val-Tyr-Pro-Trp) и РМП-2 (Trp-Pro-Tyr-Val-Val-Leu) на дифференцировку в культуре нейробластомы мыши C-1300.

Клетки нейробластомы C-1300 культивировали в среде следующего состава: DMEM 75 %, IMEM 25 %, эмбриональная телячья сыворотка 5 %, с заменой среды каждые 2–3 дня. Для скрининга культуру нейробластомы в логарифмической фазе роста высажива-

ли в 24-луночные планшеты (5×10^3 клеток в мл). Через сутки вносили МП-2 и РМП-2 в конечной концентрации 1; 0,1 и 0,01 мг/мл на 72 часа. К контрольной культуре добавляли равный объем культуральной среды.

Микрофотографии культуры в шести произвольно выбранных полях каждой лунки планшета получали с помощью инвертированного микроскопа Axio Observer.A1, оснащенного камерой AxioCam ERc 5s с программным обеспечением AxioVision (Carl Zeiss, Германия). Количество дифференцированных нейронов по отношению к общему числу клеток подсчитывали с помощью программного обеспечения Image Tool, считая дифференцированными клетки с числом отростков больше трех или с длиной отростка, превышающей два диаметра тела клетки. Эксперимент был повторен трижды, каждый раз использовали культуру, прошедшую после размораживания не более пяти пассажей. Достоверность различий оценивали после проверки нормальности распределения данных. При нормальном распределении данных достоверность различий оценивали с помощью t-критерия Стьюдента, в ином случае для оценки достоверности различий использовали дисперсионный анализ. Данные представляли в виде среднего и стандартной ошибки среднего ($M \pm SEM$). Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Полученные результаты представлены как средняя величина относительного количества дифференцированных клеток в процентах, n – общее количество клеток.

Контроль: $15,52 \pm 0,56$ ($n = 2238$); МП-2 0,01 мкг/мл: $25 \pm 1,3^*$ ($n = 1650$); МП-2 0,1 мкг/мл: $25,68 \pm 0,91^*$ ($n = 1938$); МП-2 1 мкг/мл: $26,57 \pm 1,15^*$ ($n = 1769$); РМП-2 0,01 мкг/мл: $16,83 \pm 1,2$ ($n = 2110$); РМП-2 0,1 мкг/мл: $16,28 \pm 0,98$ ($n = 2085$); РМП-2 1 мкг/мл: $17,70 \pm 1,32$ ($n = 1880$). * – отличие от контроля, $p \leq 0,05$. Представленные данные показывают, что РМП-2 не влияет на дифференцировку клеток нейробластомы C-1300, в то время как МП-2 достоверно увеличивает количество дифференцирующихся нейробластов, снижая тем самым число делящихся клеток. Это позволяет предположить, что созданный препарат на основе МП-2 (Бивален) может оказаться эффективным в комплексном лечении нейробластом не только благодаря иммунокоррекции, но и за счет способности МП-2 индуцировать дифференцировку нейробластов. Исследование выполнено в рамках темы государственного задания ФИЦ ФТМ.

**КУРЕНИЕ КАК ДРАЙВЕР МОЛЕКУЛЯРНЫХ НАРУШЕНИЙ
В ПЛОСКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО:
РОЛЬ ОСИ MIR-301A/PTEN/IRF1 В ПАТОГЕНЕЗЕ
И ОТВЕТЕ НА ИММУНОТЕРАПИЮ**

Перевалова А.М.^{1,2}, Пустыльяк В.О.^{1,2}, Гуляева Л.Ф.^{1,2}

*¹ Федеральный исследовательский центр фундаментальной
и трансляционной медицины
Новосибирск, Россия*

*² Новосибирский государственный национальный
исследовательский университет
Новосибирск, Россия*

Плоскоклеточный рак легкого (ПКРЛ) является вторым по распространенности гистологическим подтипом немелкоклеточного рака и характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом, что обусловлено высокой гетерогенностью опухоли и ограниченным спектром доступных таргетных препаратов. Курение табака – ведущий фактор риска развития ПКРЛ, однако молекулярные механизмы, опосредующие влияние табачного дыма на канцерогенез и эффективность терапии, остаются изученными не до конца.

В настоящей работе мы провели комплексный биоинформатический анализ мультиомиксных данных пациентов с LUSC из базы TCGA с использованием онлайн-инструментов UALCAN, LinkedOmics, TIMER и KM-plotter. Полученные результаты были верифицированы экспериментально на выборке клинических образцов ПКРЛ ($n = 56$) от курящих пациентов с использованием метода ОТ-ПЦР. Нашей целью являлись: выявление ключевых молекулярных нарушений, индуцируемых табачным дымом, и оценка их прогностической значимости.

Анализ показал, что в образцах ПКРЛ наблюдается достоверное снижение уровня мРНК и белка онкосупрессора PTEN, ассоциированного с активацией сигнального пути PI3K-АКТ-mTOR. Важно, что такое снижение было более выражено у курящих пациентов и не отмечалось в образцах аденокарциномы легкого. Поиск механизмов, ответственных за снижение уровня PTEN, выявил ключевую роль микро-РНК hsa-miR-301a. Её уровень был значимо повышен в тканях ПКРЛ, особенно в группе курящих пациентов, и демонстрировал отрицательную корреляцию с уровнем PTEN. При этом, метилирование промотора PTEN и экспрессия гена-хозяина miR-301a SKA2 не зависели от статуса курения, что указывает на

альтернативные механизмы регуляции. Биоинформатический анализ выявил связь повышения уровня зрелой miR-301a у курильщиков с усилением ее процессинга на посттранскрипционном уровне. Так, мы показали, что курение ассоциировано с усилением экспрессии генов РНК-связывающих белков DGCR8, DICER1 и FUS. При этом, уровни DGCR8 и FUS положительно коррелировали с уровнем экспрессии miR-301a, но не демонстрировали аналогичной связи с ее геном-хозяином SKA2. Такие данные могут свидетельствовать о ключевом вкладе изменения активности биогенеза, а не активации транскрипции, в повышение уровня miR-301a под воздействием табачного дыма.

В свою очередь, основной мишенью miR-301a, ассоциированной с курением в ПКРЛ, может являться транскрипционный фактор IRF1 (интерферон-зависимый регуляторный фактор 1). Уровень мРНК IRF1 был достоверно снижен в образцах ПКРЛ, в особенности у курящих пациентов, и демонстрировал значимую отрицательную корреляцию с уровнем miR-301a. Дальнейший анализ показал, что IRF1 играет центральную роль в формировании иммунного микроокружения ПКРЛ. Уровень экспрессии IRF1 положительно коррелировал с инфильтрацией опухоли CD8⁺ цитотоксическими Т-лимфоцитами, макрофагами и дендритными клетками, а также с экспрессией генов цитолитических эффекторов (PRF1, GZMA) и ключевых иммунных контрольных точек (PDCD1, CTL 4, CD274, PDCD1LG2). Кроме того, высокий уровень IRF1 был связан с лучшим прогнозом у пациентов с немелкоклеточным раком легкого, получавших терапию анти-PD-1/PD-L1, что указывает на его потенциальную роль как предиктивного биомаркера.

Таким образом, нами впервые предложен комплексный механизм влияния курения на патогенез ПКРЛ, включающий каскад молекулярных событий: индукцию биогенеза miR-301a через усиление процессинга РНК-связывающими белками (DGCR8, FUS), приводящую к подавлению онкосупрессора PTEN и активации проонкогенного сигнального пути, а также к подавлению транскрипционного фактора IRF1. Снижение уровня IRF1 способствует формированию иммуносупрессивного микроокружения и может служить маркером сниженной эффективности иммунотерапии ингибиторами иммунных контрольных точек. Полученные результаты создают предпосылки для использования компонентов оси miR-301a/PTEN/IRF1 в качестве перспективных прогностических биомаркеров и потенциальных терапевтических мишеней для персонализированного лечения ПКРЛ у курящих пациентов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 25-25-00647).

**СОПРЯЖЕННОСТЬ ЭКСПРЕССИИ miR-181a
И miR-25 С ЦИТОКИНОВЫМ ПРОФИЛЕМ
И КЛЕТОЧНОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКОЙ ПРИ ЛЮМИНАЛЬНЫХ
И НЕЛЮМИНАЛЬНЫХ ПОДТИПАХ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Перепечаева М.Л.^{1,2}, Мангазеева Е.Д.^{1,2}, Аутеншлюс А.И.^{1,2}

*¹ Новосибирский государственный медицинский университет
Новосибирск, Россия*

*² Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики –
структурное подразделение Федерального исследовательского центра
фундаментальной и трансляционной медицины
Новосибирск, Россия*

Рак молочной железы (РМЖ) – самая распространенная онкопатология и основная причина смертности от рака среди женщин в мире (Bray, Laversanne et al., 2024; Siegel, Kratzer et al., 2025). РМЖ представляет собой гетерогенную группу опухолей с широким спектром морфологических проявлений (Rakha, Toss et al., 2022; Richard, Lee et al., 2025). В основе классификации РМЖ лежат два критерия – соответствие люминальному или миоэпителиальному/базальному фенотипу клеточных линий молочной железы и статус HER2 как показатель ключевого онкогенного события (Sorlie, Perou et al., 2001).

Этиология и патогенез РМЖ многообразны. Задokumentирована связь заболевания с нарушением регуляции микроРНК (miR) (Heneghan, Miller et al., 2010; Zhai, Mu et al., 2022) – агентов, участвующих в клеточной пролиферации, дифференцировке, миграции и апоптозе (Richard, Davey et al., 2021; Zhai, Mu et al., 2022). Накопленные данные позволяют рассматривать профилирование экспрессии miR как перспективный диагностический и прогностический инструмент в онкологии (Mahmoudian, Razmara et al., 2021; Cardinali, Tasso et al., 2022). В частности, такими miR могут быть miR-181a и miR-25, которые способны проявлять как онкогенную, так и антионкогенную активность при злокачественных новообразованиях, включая РМЖ (Berber, Yilmaz et al., 2014; Ouyang, Li et al., 2014; Yang, Zhai et al., 2018; Mahmoudian, Razmara et al., 2021).

Сложный характер функций регуляторных РНК во многом зависит от их вовлеченности в регуляцию локальных процессов, в том числе, происходящих в опухолевом микроокружении, включая ин-

фильтрирующие иммунные клетки и секретируемые ими цитокины (Ciurescu, Buciu et al., 2025).

Целью работы было изучение сопряженности локального цитокинового профиля в биоптатах опухолевой ткани, гистопатологических характеристик опухолей и уровня экспрессии циркулирующих miR-181a и miR-25 в сыворотке крови пациенток с инвазивной карциномой молочной железы неспецифического типа (ИКНТ) люминальных и нелюминальных молекулярно-биологических подтипов.

При выполнении работы использовали образцы сыворотки крови и биоптаты ИКНТ, полученные от 64 пациенток, наблюдавшихся в городской больнице № 1 г. Новосибирска. Средний возраст составил 57,7 года. Все пациентки дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. В одну группу вошли пациентки с подтипами: люминальным А ($n = 24$), люминальным В- ($n = 16$), люминальным В+ ($n = 3$), объединенные в группу люминальных ИКНТ ($n = 43$), а в другую – с HER2+ ($n = 6$) и тройным негативным РМЖ ($n = 15$), объединенные в группу нелюминальных ИКНТ ($n = 21$). Уровни цитокинов (IL-6, IL-8, IL-10, IL-1 β , TNF α , IFN γ , G-CSF, GM-CSF и VEGF) в супернатантах биопсийного материала определяли методом ИФА. Для детекции уровней экспрессии miR-181a и miR-25 в сыворотке крови применялась капельная цифровая ПЦР. Оценка морфологической зрелости ткани включала патогистологическое исследование опухоли с определением степени клеточной дифференцировки: nd/vd, nd/ud и ud/vd. Индекс nd/vd характеризовал соотношение низко- и высокодифференцированного клеточных компонентов, nd/ud – низко- и умереннодифференцированного и ud/vd – умеренно- и высокодифференцированного компонентов. Оценка взаимосвязей между показателями проводилась с помощью множественного регрессионного анализа.

Характер связей miR-25 с индексами дифференцировки (nd/vd, nd/ud, ud/vd) и архитектура межмолекулярных цитокиновых взаимодействий оказались специфичны для подтипов ИКНТ. При люминальных подтипах РМЖ повышенная экспрессия miR-25 ассоциирована с сохранением зрелого дифференцированного фенотипа. Индексы nd/ud ($R^2_{\text{скорр}} = 91\%$) и ud/vd ($R^2_{\text{скорр}} = 97\%$) прямо ассоциированы с повышением экспрессии miR-25 ($\beta = 0,38 \pm 0,12$; $p = 0,003$ и $\beta = 0,19 \pm 0,07$; $p = 0,01$ соответственно), а nd/vd ($R^2_{\text{скорр}} = 95\%$) снижается при росте уровня экспрессии miR-25 ($\beta -0,2 \pm 0,1$; $p = 0,04$). При нелюминальном раке miR-25 меняет

роль на противоположную, способствуя накоплению низкодифференцированных агрессивных клеток – показатель (nd/vd) находится в прямой связи с экспрессией miR-25 ($\beta = 0,32 \pm 0,1$; $p = 0,017$).

Люминальный рак отличается доминированием контура IL-6 / IL-8 / GM-CSF под контролем miR-25 и miR-181a. При этом уровень IL-6 регулируется разнонаправленно: miR-181a его подавляет ($\beta = -0,29 \pm 0,1$; $p = 0,007$), а miR-25 – индуцирует ($\beta = 0,44 \pm 0,11$; $p = 0,0003$). На основе полученных данных можно предположить существование регуляторной цепочки «miR-25 → IL-6 → STAT3», где активация каскада JAK/STAT3 под действием IL-6 необходима для индукции фенотипа раковых стволовых клеток (Johnson et al., 2018; Huang et al., 2022). В контексте менее агрессивного люминального фенотипа функционирование этого каскада, по-видимому, носит ограниченный характер и направлено не на инициацию инвазивного роста, а на сохранение жизнеспособности и химиорезистентности минимального пула РСК.

В опухолевой ткани нелюминальных подтипов РМЖ характер цитокинового профиля меняется. Цитокины IL-6 и IL-8 оказываются функционально обособлены. При этом можно предположить существование сопряженной регуляторной цепочки «miR-25 → nd/vd → TNF α /IFN γ ». В рамках этого механизма повышенная экспрессия miR-25 в отсутствие рецепторов к стероидным гормонам ассоциирована с накоплением низкодифференцированных клеток (индекс nd/vd), которые, в свою очередь, выступают индуктором выработки ключевых провоспалительных цитокинов – TNF α и IFN γ .

Основным регуляторным узлом при нелюминальных подтипах РМЖ выступает связка IL-1 β / TNF α / IFN γ , высокая реактивность которой согласуется с агрессивным и иммуногенным клиническим течением HER2+ и TНРМЖ. В рамках этого каскада формируется напряженная, несбалансированная сеть межмолекулярных взаимодействий, характеризующаяся выраженным реципрокным антагонизмом между TNF α и IFN γ на фоне их сочетанной индукции со стороны IL-1 β . Подтверждением этой обратной сопряженности служит подавление уровня IFN γ ($R^2_{\text{скорр}} = 91\%$) высокими концентрациями TNF α ($\beta = -3,52 \pm 0,84$) при одновременной стимуляции интерферона со стороны IL-1 β ($\beta = 3,27 \pm 1,3$) и морфологического показателя анаплазии nd/vd ($\beta = 3,23 \pm 1,3$). При этом сам уровень TNF α прямо индуцируется концентрацией IL-1 β и индексом nd/vd, испытывая на себе супрессивное влияние IFN γ . Дополнительным фактором дестабилизации системы служит супрессивный контроль IL-1 β в отношении экспрессии miR-181a.

Таким образом, молекулярно-биологический фенотип ИКНТ выступает в качестве одного из ключевых факторов, определяющих архитектуру регуляторных связей в опухолевой ткани и ее микроокружении.

Исследование выполнено в рамках тем государственных заданий: регистрационный номер 115060410035 и регистрационный номер 125031203556-7.

**ПОИСК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ КОМПОЗИЦИОННЫХ ЭЛЕМЕНТОВ
VDR/ПАРТНЕР В РЕГУЛЯТОРНОЙ ДНК ГЕНОВ,
АССОЦИИРОВАННЫХ С РЕСПИРАТОРНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ
И АТОПИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

**Попов А.¹, Ощепков Д.², Конончук В.¹, Калинина Т.¹, Валембахов И.¹,
Лукин А.^{1,3}, Кондюрина Е.⁴, Зеленская В.⁴, Вавилин В.¹**

*¹ Федеральный исследовательский центр фундаментальной
и трансляционной медицины
Новосибирск, Россия*

*² Институт цитологии и генетики СО РАН
Новосибирск, Россия*

*³ Новосибирский государственный национальный
исследовательский университет
Новосибирск, Россия*

*⁴ Новосибирский государственный медицинский университет
Новосибирск, Россия*

Мотивация и цель. Дефицит витамина Д ассоциирован с риском возникновения атопических заболеваний и респираторных инфекций. Действие витамина Д опосредовано его связыванием с рецептором витамина Д (VDR). VDR образует гетеродимерный комплекс с RXRA, который связывается гексамерными мотивами A/GGG/TTC/GA, разделенными спейсером в 3 нуклеотида в регуляторных районах, что приводит к изменению экспрессии генов-мишеней. Такие пары сближенных или перекрывающихся сайтов связывания, которые в результате белок-белковых взаимодействий между соответствующими транскрипционными факторами (ТФ) приобретают новые регуляторные свойства, называют композиционными элементами (КЭ). Однако, в пиках ChIP-seq КЭ к гетеродимеру VDR-RXRA идентифицируются только в 11,5 % случаев. Это может быть связано с тем, что в некоторых ситуациях VDR образует димер не с RXRA, а с другим транскрипционным фактором, формируя белковый комплекс VDR-Партнер, КЭ к которому пока не обнаружены. Целью данного исследования было выявление вероятных партнеров VDR и их КЭ, которые могут участвовать в регуляции генов, ассоциированных с атопией и легочными инфекциями.

Методы и алгоритмы. Мы использовали программу MCOT (Levitsky et al., 2022) для предсказания новых КЭ VDR/Партнер в

энхансерах предполагаемых генов-мишеней витамина Д, имеющих ассоциацию с атопией и бронхолегочными инфекциями. Данные ChIP-Seq VDR для культуры клеток моноцитарной линии THP-1 получили из базы CistromeDB (Seuter et al., 2016). Весовую матрицу VDR, полученную *de novo* на этих данных, и последовательности пиков ChIP-Seq подавали на вход MCOT согласно руководству по использованию программы. На выходе получили список потенциальных партнеров VDR и Logo соответствующих мотивов VDR/Партнер в регуляторной ДНК генов иммунной системы. Для валидации полученных данных мы проверили изменение экспрессии выявленных генов-мишеней витамина Д методом ОТ-ПЦР в реальном времени на культуре макрофагоподобных клеток U937 под действием различных концентраций кальцитриола (0, 10 и 100 нмоль/л). Потенциальную эффективность работы предсказанных КЭ оценивали исходя из модели Хаусслера, согласно которой уровень синергизма КЭ VDR/Партнер напрямую зависит от их количества в регуляторных областях гена.

Результаты. Проведенный биоинформатический анализ показал, что среди наиболее вероятных партнеров для VDR, помимо известного RXRA ($p\text{-value} = 6 \times 10^{-30}$), могут быть PPARG ($p\text{-value} = 2,1 \times 10^{-22}$) и NR2C2 ($p\text{-value} = 9,1 \times 10^{-34}$). База данных BioGRID, которая собирает информацию о белково-белковых взаимодействиях, содержит данные о взаимодействии транскрипционного фактора VDR с PPARG. Было замечено, что NR2C2 и PPARG распознают схожие последовательности ДНК (Liu et al., 2014), следовательно, ТФ NR2C2 также можно рассмотреть в качестве партнера VDR.

Нами были предсказаны КЭ VDR/Партнер в энхансерах LGALS9, PDCD1LG2, MAPK13, NFKBIA, IRF5. 10 и 100 нМ кальцитриол увеличивал экспрессию PDCD1LG2, NFKBIA, IRF5, LGALS9 в макрофагоподобных U937. Экспрессия MAPK13 увеличивалась только при концентрации кальцитриола 100 нмоль/л (таблица 1).

Самое сильное изменение уровней экспрессии наблюдалось для IRF5. Предполагаемый КЭ VDR/NR2C2 оказался в промоторной области этого гена на расстоянии ~ -2.3 тыс. п. н. от точки старта транскрипции (TSS), а другой предполагаемый КЭ VDR/RXRA – на расстоянии ~ -25.1 тыс. п. н. от TSS. Эффективность витамина Д в отношении экспрессии MAPK13 также сохранялась на достаточно высоком уровне. В промоторной области гена мы выявили потенциальный КЭ VDR/RXRA на расстоянии ~ -0.3 тыс. п. н. от TSS, а другой потенциальный КЭ VDR/PPARG на расстоянии

**Изменение уровней экспрессии генов иммунной системы в культуре U937
под воздействием 10 и 100 нМ кальцитриола**

Гены	10 нМ кальцитриол			100 нМ кальцитриол		
	M	SD	p-value	M	SD	p-value
IRF5	1,56*	0,10	0,003	2,30*	0,48	0,008
MAPK13	1,01	0,67	0,979	2,13*	0,20	0,026
LGALS9	1,36*	0,09	0,021	1,44*	0,20	0,016
PDCD1LG2	1,73*	0,34	0,015	1,99*	0,53	0,025
NFKBIA	1,40*	0,16	0,011	1,73*	0,27	0,006

Примечание: * – p-value < 0,05, где p – уровень значимости различий с контролем.

~ +168.5 тыс. п. н от TSS. Мы также обнаружили увеличение экспрессии LGALS9, но не такое существенное, как для IRF5 и MAPK13. Для LGALS9 мы предсказали VDR/Партнер КЭ (в котором партнером может быть RXRA или PPARG) на расстоянии ~ 1.2 тыс. п. н. от TSS, а другой потенциальный VDR/NR2C2 КЭ на расстоянии ~ -297.2 тыс. п. н. от TSS. В нашем эксперименте IRF5 и MAPK13 продемонстрировали более значительные изменения уровней экспрессии по сравнению с PDCD1LG2 и NFKBIA. Для PDCD1LG2 гена мы предсказали только один КЭ VDR/Партнер (в котором партнером может быть RXRA или PPARG) на расстоянии ~ -72.8 тыс. п. н от TSS. Для NFKBIA мы также предсказали только один КЭ (VDR/Партнер, где партнером может быть RXRA, PPARG или NR2C2) на расстоянии ~ -1.3 тыс. п. н. от TSS.

Выводы. В нашей работе были теоретически предсказаны композиционные элементы VDR/NR2C2 и VDR/PPARG в регуляторных районах генов иммунной системы. Мы предполагаем, что сочетание предсказанных КЭ VDR/RXRA с VDR/NR2C2 или VDR/PPARG могло оказать кумулятивный эффект в отношении IRF5 и MAPK13 соответственно в культуре макрофагоподобных U937. Дальнейшее изучение влияния VDR и его потенциальных партнеров на экспрессию может внести больше ясности в молекулярно-биологические механизмы этиопатогенеза заболеваний, связанных с атопией и респираторными инфекциями.

Финансирование. Исследование поддержано финансированием Российского правительства на фундаментальные исследования в Федеральном научно-исследовательском центре фундаментальной и трансляционной медицины (№ 125031203556-7). Работа выполнена с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Протеомный анализ».

**КОНСТИТУТИВНЫЙ АНДРОСТАНОВЫЙ РЕЦЕПТОР:
КСЕНОСЕНСОР И ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ**

Пустыльяк В.О.^{1,2}, Гуляева Л.Ф.^{1,2}

*¹ Новосибирский государственный национальный
исследовательский университет
Новосибирск, Россия*

*² Федеральный исследовательский центр фундаментальной
и трансляционной медицины
Новосибирск, Россия*

Конститутивный андростановый рецептор (CAR) является ключевым регулятором индукции цитохромов P450 подсемейства 2B (CYP2B) и других ферментов детоксикации в ответ на ксенобактерии, что составляет его классическую функцию ксеносенсора. Однако в последние годы накапливаются данные о более широкой роли CAR, включая регуляцию пролиферации гепатоцитов и энергетического метаболизма, что открывает перспективы его использования в качестве терапевтической мишени для стимуляции регенерации печени. В работе будут представлены результаты собственных исследований, посвящённых молекулярным механизмам, лежащим в основе этих эффектов.

На модели активации CAR агонистом 1,4-бис-[2-(3,5-дихлорпиридилокси)]бензолом (ТСРОВОР) у мышей выявлен каскад сигнальных событий, обеспечивающих гиперплазию печени. Активация CAR индуцирует экспрессию cMyc, которая через FoxM1 повышает уровень убиквитинлигазы Nedd4-1, приводя к деградации опухолевого супрессора PTEN и активации сигнального пути Akt. Это, в свою очередь, инактивирует транскрипционный фактор FoxO1, что сопровождается репрессией ингибитора клеточного цикла p21 и подавлением генов глюконеогенеза. Параллельно Akt-опосредованное ингибирование GSK3 β способствует ядерной транслокации β -катенина и активации гена *Cyclin D1*, критического для прогрессии клеточного цикла.

Дополнительно раскрыт эпигенетический механизм регуляции пролиферации: CAR снижает уровень печень-специфичной микроРНК-122 путём конкуренции с фактором транскрипции HNF4a за связывание с промотором pri-miR-122. Это приводит к дерепрессии E2f1 и последующей активации cMyc, что усиливает пролифе-

ративный ответ. Показано, что активация PPAR γ агонистом росиглитазоном противодействует этому эффекту, повышая уровень miR-122 и ослабляя CAR-индуцированный рост печени.

Наряду с пролиферацией, активация CAR перестраивает энергетический метаболизм гепатоцитов, индуцируя экспрессию генов гликолиза и пентозофосфатного пути, включая ключевую изоформу пируваткиназы M2. Это обеспечивает клетки энергией и пластическим материалом, необходимыми для активного деления.

Таким образом, CAR интегрирует сигналы ксенобиотиков с клеточным циклом и метаболизмом, запуская комплексную программу, способную ускорять регенерацию печени. Полученные данные обосновывают потенциальное применение агонистов CAR для профилактики печёночной недостаточности при обширных резекциях, однако требуют учёта рисков, связанных с возможной хронической активацией и гепатоканцерогенезом.

**ВЛИЯНИЕ АНТИОКСИДАНТОВ
НА ФОРМИРОВАНИЕ ЗАВИСИМОСТИ ОТ МОРФИНА
И НА СИНАПТИЧЕСКУЮ ПЛАСТИЧНОСТЬ ГИППОКАМПА**

Сорокина Н.С., Береговой Н.А., Старостина М.В.

*Федеральный исследовательский центр фундаментальной
и трансляционной медицины
Новосибирск, Россия*

Опиаты используются в клинике для облегчения хронической и острой боли. Однако длительное использование морфина приводит к выраженному окислительному стрессу, который играет важную роль в развитии толерантности и зависимости от морфина, а также вызывает нейровоспаление и нейродегенерацию. Морфин способствует образованию свободных радикалов, включая активные формы кислорода и активные формы азота, при этом снижает активность антиоксидантов в клетках-мишенях. Известно, что длительное использование морфина вызывает оксидативный стресс. Результаты многочисленных исследований показали, что блокировка антиоксидантами действия морфина может стать перспективной терапевтической стратегией лечения зависимости.

Целью работы было изучение влияния антиоксидантов (витамины Е, С, А) на сроки формирования экспериментальной хронической зависимости от морфина и на параметры синаптической пластичности гиппокампа крыс.

В работе использована модель перорального потребления морфина, что позволяет исключить влияние стресса от инъекций на формирование привязанности и нейрохимические изменения в мозге. Крысы Вистар были разделены на три опытные группы и одну контрольную. Все опытные группы получали раствор морфина, концентрация которого изменялась следующим образом: 0,1 мг/мл – 48 часов; 0,2 мг/мл – 48 часов; 0,3 мг/мл – 48 часов; 0,4 мг/мл – в течение всего последующего периода «спаивания». Животные 1-й группы с едой ежедневно получали раствор растительного масла (139 мкл), 2-й группы – раствор DL- α -токоферола ацетата (300 мг/мл; 139 мкл), аскорбиновую кислоту добавляли в питьевую жидкость (1,3 мг/мл); 3-й группы – раствор ретинола ацетата (0,0344 г/1 мл); 4-я группа получала растительное масло. Питьевая вода содержала 2 % раствор сахарозы. Формирование

хронической зависимости у животных регистрировали по поведенческим показателям синдрома отмены, вызванных налоксоном.

Во 2-й группе животных прием витаминов Е и С незначительно повлиял на количество потребляемого морфина по сравнению с 1-й группой и среднесуточное количество потребляемого морфина животными в ходе формирования зависимости достоверно не отличалось ($3,39 \pm 0,15$; $2,95 \pm 0,25$, соответственно; $F = 2,28$; $p = 0,137$). Введение налоксона на 23-й день спаивания морфином вызывало у крыс 1-й группы слабые проявления симптомов отмены, на 25-й день – характерные для синдрома отмены поведенческие реакции были ярко выражены. У 2-й группы налоксон на 25-й день выявлял первые признаки абстиненции, на 27-й день – большинство признаков отмены присутствовали, но были слабо выражены.

Таким образом, витамины Е и С незначительно увеличили срок формирования зависимости и оказывали синергический антиноцицептивный эффект, показав ослабление выраженности признаков абстиненции.

Добавление витамина А животным 3-й группы в два раза увеличило количество потребляемого раствора морфина по сравнению с 1-й группой. Среднесуточное количество потребляемого морфина животными в 3-й и 2-й группах достоверно отличаются ($7,78 \pm 0,44$; $3,98 \pm 0,24$; соответственно, $F = 58,09$; $p < 0,01$). Первые признаки абстиненции у крыс 3-й группы появлялись только на 27-й день, на 32-й день высокая выраженность показателей синдрома отмены позволила считать, что у животных сформировалась хроническая зависимость от морфина.

Таким образом, даже при более высоком суточном потреблении морфина крысами 3-й группы в сравнении с животными 2-й группы, время формирования опиатной зависимости у них существенно увеличено.

Вызванное длительной наркотизацией нарушение когнитивных способностей является одним из проявлений опиатной токсичности. При этом нарушается и лежащая в основе когнитивности синаптическая пластичность различных отделов мозга, прежде всего – гиппокампа и коры. Во второй серии экспериментов было исследовано действие витаминов на синаптическую пластичность гиппокампа у крыс со сформированной зависимостью. Ранее мы показали, что в ходе развития и на ранних этапах зависимости от морфина наблюдается фасилитация долговременной потенциации (ДВП) мшистых волокон гиппокампа, которая после 45 дней спаивания снижается и сменяется стойким нарушением ее выработки и сохранения.

У крыс в 1-й и 2-й группах в срезах гиппокампа наблюдалась фасилитация ДВП мшистых волокон по сравнению со срезами гиппокампа у крыс контрольной группы ($p > 0,05$), но между собой у этих двух групп средние амплитуды суммарных ВПСР мшистых синапсов через 60 мин после тетанизации достоверно не отличались ($172,4 \pm 18,9$; $142,5 \pm 22,9$). Таким образом, добавление витаминов Е и С приводит к увеличению времени формирования зависимости, ослаблению признаков абстиненции и модификации синаптической пластичности гиппокампа на ранних стадиях сформированной зависимости.

Было проанализировано влияние витамина А на показатели выработки ДВП мшистых волокон гиппокампа у крыс при более длительном потреблении морфина (71–74 дня). У животных контрольной группы ДВП вырабатывалась и сохранялась весь период эксперимента. Крысы из 1-й и 3-й групп на 62–64 дни потребления морфина показали значительное снижение амплитуды суммарного ВПСР через 60 мин. после тетанизации по сравнению с контрольными животными, что свидетельствует о нарушении синаптической пластичности мшистых волокон.

К окончанию спаивания (74 дня) было отмечено дальнейшее снижение амплитуды ВПСР у крыс 1-й группы, но в 3-й группе амплитуда ВПСР сохранялась на уровне значений, регистрируемых на 62–64 дни ($31,06 \pm 5,2$; $15,6 \pm 1,7$).

Таким образом, добавление к рациону ретинола ацетата приводит к увеличению времени формирования хронической зависимости и сохранению нормальной синаптической пластичности на более поздних сроках спаивания.

Исследование выполнено в рамках темы государственного задания ФИЦ ФТМ.

**ВЛИЯНИЕ МИЕЛОПЕПТИДОВ НА МИКРОГЛИЮ МОЗГА
ЗАВИСИМЫХ ОТ МОРФИНА МЫШЕЙ C57BL/6****Тарасова А.Е., Панкова Т.М., Старостина М.В.***Федеральный исследовательский центр фундаментальной
и трансляционной медицины
Новосибирск, Россия*

Микроглия играет важную роль в обеспечении защиты и поддержании гомеостаза мозга. Нарушение гомеостаза (инсульты, травмы, инфекция и т.п.) приводит к активации микроглиальных клеток. Активированную микроглию подразделяют на M1 или M2 типы. M1-микроглия является провоспалительной, продуцирует провоспалительные цито- и хемокины, в этих клетках активны NADPH-оксидаза и индуцибельная NO-синтаза (iNOS). M2-микроглия содержит аргиназу 1 (ARG) и секретирует противовоспалительные цитокины, ростовые факторы, нейротрофины. То есть M1 микроглия выступает в качестве провоцирующего нейровоспаление агента, а M2 – в качестве агента, разрешающего воспаление и способствующего восстановлению. Известно, что морфин способен вызывать стерильное нейровоспаление. Целью работы являлся анализ влияния миелопептидов на состояние микроглии в прилежащем ядре (NAc), вентральной тегментальной области (VTA), периаквадуктальном сером веществе (PAG) у интактных животных и мышей с хронической зависимостью от морфина.

Для получения зависимости у мышей C57BL/6 морфин (10 мг/кг) вводили дважды в сутки в течение 5 дней и однократно – на 6-й день. Для анализа действия миелопептидов (МП) МП1 – МП6 (2 мкг/кг) вводили за 15 мин до инъекции морфина, для оценки влияния собственно МП мыши получали инъекции МП1 – МП6 и физиологический раствор. Контрольная группа мышей получала физиологический раствор. На криостатных сагиттальных срезах головного мозга выявляли микроглию, используя антитела: к кальций-связывающему белку IBA1 (общий маркер микроглии), iNOS (маркер M1-типа), ARG (маркер M2-типа,) и соответствующие вторичные антитела. Изображения областей NAc, VTA, PAG, полученные на конфокальном микроскопе LSM 780 NLO, анализировали, используя программное обеспечение ZEN Software. Рассчитывали отношение активированных по M1- или M2-типу клеток

микроглии к общему количеству микроглиальных клеток. Тип активации определяли по колокализации антител (АТ) к Iba1 и антител к ARG или iNOS. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы StatSoft Statistica. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Хроническая зависимость от морфина приводила к активации микроглии в исследуемых структурах по М1-типу, о чём свидетельствует увеличение площади сомы микроглиальных клеток и колокализация АТ к Iba1 и АТ к iNOS. Выявлено отсутствие провоспалительных эффектов при введении МП интактным животным. В срезах контрольных животных встречались единичные активированные клетки, что объясняется локальными изменениями активности отдельных нейрональных сетей. МП1, МП3, МП6 при совместном введении с морфином статистически значимо снижали количество микроглии М1-типа в сравнении с зависимыми животными, причём при использовании МП6 количество микроглии типа М1 у зависимых животных в PAG и VTA снижалось до значений, зарегистрированных в контрольной группе. Хроническая зависимость от морфина приводила к снижению активации микроглии по М2-типу, что выявлено по количеству микроглии с колокализацией АТ к Iba1 и АТ к ARG. МП2 и МП4 при совместном введении с морфином увеличивали количество микроглии, активированной по М2-типу, для МП4 – статистически значимо в сравнении с зависимыми животными. Таким образом, МП являются регуляторами функциональной активности микроглии. Исследование проведено в рамках темы государственного задания ФИЦ ФТМ.

ВЛИЯНИЕ ДОКСОРУБИЦИНА И ЕГО КОМПЛЕКСА С АПОЛИПОПРОТЕИНОМ А-I НА РАЗВИТИЕ МЕЛАНОМЫ В-16

Трифонов Н.В., Князев Р.А., Поляков Л.М.

*Научно-исследовательский институт биохимии –
структурное подразделение Федерального исследовательского центра
фундаментальной и трансляционной медицины
Новосибирск, Россия*

Использование липопротеинов в качестве транспортной формы для противоопухолевых препаратов представляет собой одно из перспективных направлений в таргетной терапии. Наибольший интерес представляют липопротеины высокой плотности (ЛПВП) и их основной белковый компонент – аполипопротеин А-I (апоА-I). АпоА-I обладает амфифильными свойствами, что позволяет ему образовывать комплексы как с жирорастворимыми, так и с водорастворимыми соединениями. Ключевым преимуществом апоА-I как транспортной формы является способность связываться с сквенджер-рецепторами класса В типа I (SR-BI), которые активно экспрессируются на мембранах опухолевых клеток.

Целью данного исследования было изучить влияние доксорубина и его комплекса с апоА-I на развитие опухоли меланомы В-16 *in vivo*.

Материалы и методы. Липопротеины выделяли из плазмы крови человека методом изоплотного ультрацентрифугирования с последовательным добавлением КВг. АпоА-I выделяли из фракции ЛПВП, используя метод делипидирования. Смесь белков наносили на колонку с Сефарозой CL-6B. Элюировали 0,01 М трис-HCl буфером (pH 8,6), содержащим 6 М мочевины, 0,01 % азид натрия и 1 мМ фенилметансульфонилфторид. Чистоту аполипопротеина осуществляли методом диск-электрофореза в ПААГ с SDS.

Для эксперимента использовали мышей-самцов линии С57В1/6, массой 20–25 г. Меланому В-16 перевивали подкожно в область правого бедра в количестве 2×10^5 / мышь в 0,5 мл 0,9 % раствора NaCl. Животные случайным образом были разделены на три группы по пятнадцать особей в каждой: 1 – контроль; 2 – доксорубин; 3 – комплекс апоА-I – доксорубин. Первой группе вводили 0,9 % NaCl, второй группе вводили доксорубин (0,2 мг/мышь), третьей группе вводили комплекс апоА-I – доксорубин (180 мкг апоА-I + 0,2 мг докс/мышь). Препараты вводили в хвостовую вену четыре

раза с интервалом 3 дня. Оценку эффективности лечения проводили на 15, 20 и 30-е сутки после перевивания опухоли. Терапевтический эффект оценивали по изменению массы опухоли у животных по отношению к контрольной группе.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программы StatPlus 2009 (Analyst Soft, USA), с помощью t-критерия Стьюдента при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты. Оценка параметра торможения роста опухоли (ТРО) показала, что на 15 сутки после пассажа опухоли в группе доксорубина без белка данный показатель был 84 %, что указывает на эффективность терапевтического действия препарата. В группе апоА-I – доксорубин показатель ТРО составил 89 %, что указывает на более эффективное терапевтическое действие противоопухолевого препарата в комплексе с белком. Оценка еще в двух точках на 20 и 30 сутки показала, что доксорубин без переносчика и доксорубин в комплексе с белком сравнивались по эффективности противоопухолевого действия. Эти данные указывают на то, что препарат в комплексе с белком на ранних стадиях терапии работает более эффективно. Оценку роста опухоли проводили путем определения разницы в массе между лапкой с опухолью и без нее (условно здоровой). Поэтому важным показателем была не только масса опухоли, но и масса здоровой лапки, поскольку известно, что в результате прогрессирования опухоли в организме возникает снижение мышечной массы или раковая кахексия. Также доксорубин обладает побочным эффектом, связанным со снижением мышечной массы. Сравнение массы лапок без опухоли показало, что в группе контроля масса лапки без опухоли была меньше на 13 % и 18 % относительно группы доксорубина и АпоА-I в комплексе с доксорубином соответственно, что также указывает на снижение процесса раковой кахексии при проведении терапии. При этом можно отметить, что при применении апоА-I с доксорубином потеря мышечной массы на ранних сроках (до 15 суток) на 28 % меньше относительно группы доксорубина без белка. Оценка в точках 20 и 30 сутки показала, что и в группе доксорубина, и в группе апоА-I в комплексе с доксорубином разница оказалась на уровне 20 %.

Таким образом, результаты исследования показали, что комплекс апоА-I с противоопухолевым препаратом доксорубином оказывает более эффективное терапевтическое действие на ранних этапах применения. При этом возможно увеличить терапевтическое действие комплекса апоА-I с доксорубином путем подбора нагрузки белка цитостатиком и изменения интервала и количества инъекций. Данный вопрос требует дальнейших исследований.

**ОСОБЕННОСТИ АКТИВАЦИИ AhR РЕГУЛЯТОРНОГО ПУТИ
В КЛЕТКАХ ПРИ РАКЕ ЛЕГКОГО И ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ
У КУРИЛЬЩИКОВ ТАБАКА И НЕКУРЯЩИХ ПАЦИЕНТОВ**

Уфимцева Е.Г.¹, Гуляева Л.Ф.²

¹ *НИИ биохимии ФИЦ ФТМ
Новосибирск, Россия*

² *Научно-исследовательский институт биохимии
и Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики –
структурные подразделения Федерального исследовательского центра
фундаментальной и трансляционной медицины
Новосибирск, Россия*

Цель исследования: По данным ВОЗ более 1 млрд человек во всем мире курят табак и около 7 млн человек в год погибает от причин, связанных с курением. Рак легкого, 80–90 % случаев которого связано с курением, крайне распространенное заболевание, занимающее одно из первых мест по показателям смертности среди других видов злокачественных опухолей у человека. Один из наиболее известных канцерогенов в табачном дыме – бензо(а)пирен, относящийся к классу полициклических ароматических углеводородов (ПАУ), является лигандом арил-гидрокарбонового рецептора (AhR) в цитоплазме клеток альвеолярных путей легких человека – курильщика табака (Д.А. Ахметова и др., 2022). После связывания с бензо(а)пиреном, AhR меняет свою конформацию, активируется и перемещается в ядро, где может инициировать транскрипцию более 300 генов-мишеней, в том числе самого гена *AhR* и генов цитохрома P450 монооксигеназы *CYP1A1*, продукт которого участвует в окислении ПАУ с образованием высоко реакционноспособных эпоксидов – участников канцерогенеза в легких, и своего репрессора *AhRR*, который функционирует как негативный регулятор активности AhR. (С.А. Opitz et al., 2023; К. Wuputra et al., 2025). При туберкулезе легких (ТБ) противотуберкулезные препараты рифампицин и рифабутин, компоненты клеточной стенки *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*) также могут связываться с AhR и инициировать транскрипцию генов как провоспалительных (антибактериальных) цитокинов IFN γ , TNF α , IL-1 β , IL-12, так и противовоспалительного (иммуносупрессивного) цитокина IL-10, тем самым модулируя иммунный ответ хозяина и взаимодействие хозяин-микроб (Park et al., 2021). В настоящее время AhR-AhRR-CYP1A1

путь рассматривается как потенциальная мишень для терапевтической иммуномодуляции (B.D. Griffith, T.L. Frankel, 2024; H. Li et al., 2025), которая позволит преодолеть и иммунную резистентность злокачественных опухолей, и толерантность к ТБ инфекции в легких пациентов, в том числе на фоне широкого распространения штаммов *Mtb* с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ), что требует дополнительных исследований регуляции AhR при этих заболеваниях. Целью работы стало исследование активации AhR регуляторного пути в клетках из различных очагов ТБ инфекции в легких у одних и тех же пациентов, больных МЛУ-ТБ, и в клетках из образцов опухолей и, параллельно, неопухоловой ткани легкого пациентов, больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), как некурящих, так и курильщиков табака.

Материалы и методы: Продукцию белков AhR, AhRR, CYP1A1 и цитокинов IFN γ , TNF α , IL-1 β , IL-4, IL-10 и IL-12 оценили на *ex vivo*-полученных цито-препаратах и, параллельно, криогистологических срезах тканей из образцов опухолей и, одновременно, неопухоловой ткани легкого терапевтически-нелеченных пациентов, больных НМРЛ: 8 пациентов с аденокарциномой (АД, № 1÷8) и 5 пациентов с плоскоклеточным раком (ПКРЛ, № 1÷5), и на криогистологических срезах стенок туберкулем и тканей легких, удаленных от туберкулем, из резектатов легких одних и тех же пациентов (n = 12) после длительных курсов противо-ТБ химиотерапии. Использовали соответствующие антитела и методы иммунофлуоресцентного окрашивания и конфокальной микроскопии.

Результаты: Характеристика профиля экспрессии исследованных белков выявила активацию AhR-CYP1A1-AhRR пути в большинстве макрофагов исследованных пациентов, которые все были курильщиками табака, во всех образцах как из стенки туберкулем, так и из тканей с сохранением альвеол. При этом, макрофаги были провоспалительно активированы с экспрессией цитокинов и бактерицидных молекул только в альвеолярных тканях, но не в стенках туберкулем, характеризовавшихся повышенным уровнем *Mtb* инфекции, клетки которых не продуцировали ни цитокины, ни бактерицидные молекулы.

Для НМРЛ анализ раковых клеток провели как у курящих пациентов, так и у тех, кто не являлся курильщиками табака. Однако статус курения исследованных пациентов не повлиял на полученные результаты: ни для одного из образцов НМРЛ не обнаружили экспрессии AhR рецептора и его репрессора AhRR в раковых клетках. Экспрессию P450 изоформы CYP1A1, участвующую в метаболизме химиотерапевтических препаратов, обнаружили в цито-

плазме небольшого количества раковых клеток (10%) в образцах НМРЛ – АД-7 и ПКРЛ-1 как у некурящего, так и у курящего пациента, соответственно, что может быть маркером сниженного ответа этих пациентов на послеоперационную химиотерапию.

Характеристика клеток иммунного ответа в опухолевом микроокружении показала, что как для большинства исследованных образцов злокачественного новообразования, так и в неопухолевой ткани легкого у пациентов с НМРЛ макрофаги были наиболее многочисленными клетками иммунного ответа. У курящих пациентов макрофаги, как правило, характеризовались присутствием в цитоплазме большого количества плотных черного цвета включений и классифицировались как макрофаги «курильщика табака», которые присутствовали как в образцах НМРЛ, так и в неопухолевой ткани легкого тех же пациентов. Оценка экспрессии различных маркеров, таких как провоспалительные $IFN\gamma$, $TNF\alpha$, $IL-1\beta$, $IL-12$ и противовоспалительные $IL-4$, $IL-10$ и $FGF2$ цитокины, характеризующие M1 и M2 поляризацию макрофагов, соответственно, белки AhR, AhRR, CYP1A1, PD-1 рецептор и PD-L1 лиганд, макрофагами как в опухолевом микроокружении, так и в неопухолевой ткани легкого тех же пациентов показала, что все макрофаги, идентифицированные в опухолевом микроокружении, экспрессировали эти молекулы как на *ex vivo*-полученных цито-препаратах, так и, параллельно, на гистологических срезах. Следовательно, макрофаги из опухолевого микроокружения при всех подтипах НМРЛ пациентов были активированы по всем исследованным показателям и участвовали в развитии канцерогенного процесса. В неопухолевой ткани легкого пациентов экспрессия всех исследованных молекул макрофагами зависела от их статуса курения: у пациентов с вредной привычкой макрофаги «курильщика табака» экспрессировали все проанализированные маркеры, тогда как в клетках, полученных из образцов от некурящих пациентов, их экспрессии не выявили.

Выводы: Проведенный анализ выявил неоднозначный характер активации молекул AhR регуляторного пути в клетках при различных заболеваниях пациентов и состояниях иммунного ответа в разных тканях из их легких, что требует продолжения исследования этих маркеров и их роли в характеристике развития как НМРЛ, так и ТБ инфекции.

Исследование проведено с использованием оборудования ЦКП ФИЦ ФТМ «Спектрометрические измерения» и «Протеомный анализ», поддержанного финансированием Минобрнауки России (соглашение № 075-15-2021-691) и, для НМРЛ, грантом РНФ № 22-15-00065 (руководитель – д.б.н., проф. Л.Ф. Гуляева).

**ИЗУЧЕНИЕ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ
АМИНОПРОИЗВОДНЫХ БЕРБЕРИНА И ТЕТРАГИДРОБЕРБЕРИНА**

**Федотова М.С.¹, Хвостов М.В.¹, Гладкова Е.Д.¹, Валуца Н.²,
Маренина М.К.¹, Борисов С.А.¹, Мешкова Ю.В.¹, Жукова Н.А.¹,
Лузина О.А.¹, Толстикова Т.Г.¹, Салахутдинов Н.Ф.¹**

¹ *Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова
(НАОХ СО РАН)*

Новосибирск, Россия

² *Новосибирский государственный национальный
исследовательский университет*

Новосибирск, Россия

Распространённость сахарного диабета 2 типа (СД2) достигла уровня глобальной эпидемии. По последним данным, этим заболеванием страдает свыше 500 миллионов человек по всему миру. Несмотря на существование широкого спектра сахароснижающих препаратов, имеющиеся фармакотерапевтические стратегии не позволяют в полной мере решить проблему лечения СД2. В связи с этим разработка новых гипогликемических средств, в особенности с новыми механизмами действия, остаётся крайне актуальной задачей.

Одним из важных источников потенциальных лекарственных агентов служат растительные метаболиты, ярким представителем которых является берберин. Этот растительный алкалоид обладает целым рядом биологических свойств, в том числе гипогликемическим действием (B. Pang et al., 2015). Однако его эффективность крайне невысока вследствие низкой биодоступности (Wang et al., 2017). В связи с этим, в настоящее время исследования берберина в качестве гипогликемического средства сосредоточены на попытках улучшить его эффективность путем химической модификации.

В рамках настоящего исследования был синтезирован ряд аминопроизводных берберина и тетрагидроберберина, включая 9-N-п-алкильные производные (C5–C16), 9-аминоберберин, 9-аминотетрагидроберберин и производные с модифицированным остовом и была проведена оценка фармакологического действия данных соединений.

В результате скрининга 9-N-п-алкильных производных берберина было установлено, что все изученные соединения обладали искомым эффектом как *in vitro*, так и *in vivo*, а также была установ-

лена взаимосвязь структура-активность. Так, с увеличением длины алифатического заместителя наблюдалось ослабление выраженности гипогликемического эффекта.

В ходе экспериментов по длительному введению изучаемых соединений в качестве животной модели СД2 использовали мышей линии C57BL/6 Ay/a (мышь-AY). Благодаря мутации гена *agouti* у мышей данной линии вырабатывается белок агутти, который, выступая антагонистом меланокортиновых рецепторов, обуславливает характерный фенотип: жёлтую пигментацию шерсти, поздно манифестирующее ожирение и выраженную гиперинсулинемию (Qi, Y. Takahashi et al., 2004). Эти метаболические особенности делают данную линию удобной моделью для исследования гипогликемических эффектов с одновременной возможностью оценки воздействия на липидный обмен.

При длительном введении мышам-AY C6-производное берберина в дозе 15 мг/кг вызывало выраженную гипогликемию и, наряду с этим, способствовало улучшению состояния печени и поджелудочной железы. Напротив, C12-производное в дозе 15 мг/кг, демонстрируя оптимальный сахароснижающий эффект, приводило к усугублению метаболических нарушений в печени, свойственных мышам линии AY. В частности, согласно данным гистологического исследования, у экспериментальных животных, получавших C12 производное тетрагидроберберина, наблюдался тотальный жировой гепатоз.

Скрининг *in vivo* производных тетрагидроберберина с алкильным радикалом в 9-ом положении показал, что длина алифатического заместителя разнонаправленно влияет на гипогликемическое действие. Наиболее выраженный гипогликемический эффект наблюдался для производных C6 и C12 в дозе 30 мг/кг. При длительном введении мышам-AY, C7-производное в дозе 15 мг/кг и C12-производное в дозе 30 мг/кг увеличивали чувствительность к инсулину и толерантность к глюкозе, при этом не оказывая влияния на липидный обмен и не вызывая увеличения активности печеночных ферментов у экспериментальных животных.

В ходе скрининга в оральном глюкозотолерантном тесте среди производных с модифицированным остовом было установлено отсутствие активности у соединений, содержащих оксогруппу в 8-м положении, структур с бензильным заместителем в 9-м положении, а также у производных с раскрытым диоксолановым циклом. Введение нитрогруппы в положение 12 берберина сопровождалось гибелью животных, при этом гипогликемический эффект сохранял-

ся лишь у двух из четырёх исследованных соединений. Кроме того, не было обнаружено гипогликемических свойств у 9-аминоберберина и у 9-аминотетрагидроберберина.

Таким образом, совокупность полученных данных позволяет сделать вывод, что именно бербериновый остов служит необходимым условием для проявления гипогликемической активности в ряду изученных производных, тогда как его модификация ведет к полной потере эффекта или росту токсичности. В связи с этим дальнейшее изучение аминопроизводных берберина и тетрагидроберберина с модификациями, не затрагивающими бербериновый остов, является перспективным направлением для исследований, направленных на поиск и разработку новых гипогликемических средств.

**НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ МОНОТЕРПЕНОИДОВ,
ОБЛАДАЮЩИЕ СОЧЕТАННОЙ ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКОЙ
И АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ**

**Филиппова А.Ю., Подтуркина А.В., Павлова А.В., Волчо К.П.,
Толстикова Т.Г., Салахутдинов Н.Ф.**

*Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова
(НИОХ СО РАН)
Новосибирск, Россия*

Болезнь Паркинсона, для которой характерна прогрессирующая гибель дофаминовых нейронов компактной части чёрной субстанции, является вторым по распространенности нейродегенеративным заболеванием (Khan M.S. et al., 2025). Кроме того, она показывает самые высокие темпы прироста в мире (Tinazzi M. et al., 2025). Несмотря на успехи, достигнутые в лечении болезни Паркинсона, в настоящее время ни один препарат не может патогенетически влиять на прогрессирующую потерю дофаминергических нейронов в мозге пациентов с болезнью Паркинсона и предотвратить нарастание моторных и немоторных симптомов заболевания (Khan M.S. et al., 2025). Поэтому разработка патогенетических препаратов с противопаркинсонической активностью остаётся актуальной задачей.

Стоит отметить, что многие способы лечения болезни Паркинсона сфокусированы на компенсации двигательных нарушений, при этом немоторные симптомы устраняются менее эффективно и значительно снижают качество жизни пациентов (Khan M.S. et al., 2025). Одним из наиболее распространённых немоторных проявлений болезни Паркинсона является болевой синдром: он встречается более чем у двух третей пациентов (Tinazzi M. et al., 2025). Применение дополнительных препаратов для купирования болевого синдрома при болезни Паркинсона увеличивает риски полипрагматии. Наличие у противопаркинсонического препарата также анальгетического компонента действия могло бы стать преимуществом.

Ранее коллегами из нашего института был синтезирован агент монотерпеноид-диол (Проттремин), для которого была обнаружена выраженная противопаркинсоническая активность (Ardashov O.V. et al., 2011). На текущий момент данный агент находится на стадии клинических испытаний. Для Проттремина известен активный ме-

таболит-эпоксид, который, по-видимому, опосредует его эффекты (Ardashov O.V. et al., 2019). Важно, что данный монотерпеноид-диол способствует росту новых дофаминовых нейронов, а также увеличению плотности дофаминовых синапсов. Это делает данную молекулу перспективной основой для разработки принципиально новых фармакологически активных соединений с патогенетическим действием. Известны и производные монотерпеноида-диола, также обладающие противопаркинсонической активностью, например, агент РА-96 (Kotliarova A. et al., 2022). Однако он обладает достаточно высокой токсичностью, что обуславливает дальнейший поиск перспективных производных Проттремина.

Для исследования противопаркинсонической активности производных монотерпеноида-диола использовали модель каталепсии, вызванной введением галоперидола, а также модель паркинсонизма, вызванного введением нейротоксина МФТП. МФТП-модель характерна тем, что она вызывает достаточно селективную гибель тех же дофаминовых нейронов, что и при болезни Паркинсона, и является международной стандартной моделью. В результате скрининга были обнаружены агенты-производные диола, показавшие активность на обеих моделях. Один из агентов, РА-285, был отобран для более подробного изучения.

Для изучения предполагаемого механизма действия агента РА-285 провели такие тесты, как влияние на двигательную активность у интактных мышей, взаимодействие с L-ДОФА и ареколиновый тремор. Указанные экспериментальные модели были выбраны с целью предварительного скрининга возможных эффектов соединения на дофаминергическую и холинергическую системы и стимулирующего действия. Примечательно, что данное соединение не показало активности ни в одном из проведённых тестов, что позволяет предположить отсутствие у него выраженного влияния на данные функциональные системы.

Также провели исследование влияния агента РА-285 на болевой ответ в тестах «уксусные корчи» и «горячая пластина». Введение данного агента способствовало значимому уменьшению количества уксусных корч, а также значимо увеличивало время, проведённое на горячей пластине. Таким образом, был обнаружен агент с комбинированным эффектом – противопаркинсонической и анальгетической активностью.

**ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ
ТОКСИЧНОСТИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ
У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА КАК ИНСТРУМЕНТ
ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ**

**Шебуняева Я.Ю.¹, Поспелова Т.И.¹, Вавилин В.А.², Горева О.Б.²,
Макарова С.И.², Веряскина Ю.А.³**

*¹ Новосибирский государственный медицинский университет
кафедра терапии, гематологии и трансфузиологии
Новосибирск, Россия*

*² Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики –
структурное подразделение Федерального исследовательского центра
фундаментальной и трансляционной медицины
Новосибирск, Россия*

*³ Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН
Новосибирск, Россия*

Введение. Персонализированная медицина – современная доктрина здравоохранения, в основе которой лежит использование методов молекулярного анализа. Персонализированная медицина является перспективным направлением в стратегии научно-технологического развития России до 2035 г. Медицина будущего базируется на четырех основных принципах: 1) Препредиктивный – когда использование доступных молекулярно-генетических исследований позволяет предсказать предрасположенность пациента к развитию заболеваний; 2) Предупредительный – основан на профилактике возможных осложнений заболевания и лечения; 3) Персонализированный – предполагает использование индивидуального подхода как при диагностике заболевания, так и выборе тактики терапии; 4) Партисипативный, рассматривающий пациента как участника, активно вовлеченного в процесс лечения и оздоровления. На современном этапе изучение генетических особенностей пациента, влияющих на индивидуальный фармакологический ответ, то есть эффективность и безопасность применения лекарственных средств, становится все более актуальным.

Лимфома Ходжкина (ЛХ) – редкое злокачественное новообразование лимфоидной ткани с клональной пролиферацией В-клеток зародышевых центров лимфатических узлов. ЛХ высококурабельна: пятилетняя общая выживаемость даже при распростра-

ненных стадиях заболевания составляет 85 %. Ее высокая социальная значимость обусловлена не только молодым трудоспособным возрастом пациентов, но и развитием токсических осложнений программной полихимиотерапии (ПХТ), среди которых особое место занимает токсическое поражение печени, сердечно-сосудистой и кроветворной систем. Указанные последствия снижают уровень качества жизни больных и повышают риск их инвалидизации. Поэтому учет индивидуальных особенностей пациента в метаболизме и транспорте представляется перспективным в снижении бремени токсических осложнений.

Большинство реакций I фазы биотрансформации противоопухолевых средств катализируется цитохромом P450 в печени. Вторая фаза метаболизма – конъюгация с глюкуроновой, сульфоновой кислотой, глутатионом и др. далее усиливает их гидрофильность и делает возможной экскрецию метаболитов, в том числе с участием белков-транспортёров. В этом процессе важным является Р-гликопротеин, продукт гена множественной лекарственной устойчивости *ABCB1*. Вероятными причинами развития токсических эффектов ПХТ могут быть изменения активности и уровней экспрессии генов, кодирующих ферменты метаболизма и транспорта лекарств вследствие функционально значимых вариантов нуклеотидных последовательностей (ВНП), в частности, однонуклеотидных замен. Кроме того, регуляция транскрипции с участием ядерных рецепторов, эпигенетических факторов (метилование ДНК, ацетилирование гистонов, микроРНК, осуществляющие трансляционную репрессию и деградацию матричной РНК) вносит вклад в изменения активностей этих белков.

Цель исследования. Изучить ассоциацию вариантов нуклеотидной последовательности генов *CYP*, *GSTP1* и *ABCB1*, участвующих в метаболизме и транспорте противоопухолевых препаратов, с переносимостью проводимой ПХТ 1 линии на различных этапах лечения у больных ЛХ.

Материал и методы. В соответствии с общими критериями шкалы оценки нежелательных явлений (CTCAE v5.0), была оценена печеночная, кардиологическая и гематологическая токсичность у 122 больных ЛХ на фоне проведения 1 линии ПХТ. Методом ПЦР в режиме реального времени были определены 20 ВНП генов метаболизма (*CYP450*, *GSTP1*) и транспорта ксенобиотиков (*ABCB1*) и уровни экспрессии 20 микроРНК в опухолевых биоптатах лимфатических узлов у 122 больных ЛХ до и во время проведения 1 линии ПХТ и в гистологических препаратах больных ($n = 40$) с

реактивной лимфаденопатией (РЛ) в качестве контрольной группы. При помощи MDR-анализа (Multifactor dimensionality reduction) были исследованы межгенные взаимодействия ВНП генов метаболизма, транспорта и экскреции у больных ЛХ после проведения 1, 4 и 6-го курса ПХТ 1 линии.

Результаты. По результатам MDR-анализа было обнаружено, что на протяжении проведения ПХТ степень влияния и взаимодействие между генами менялись. После проведения 1 курса ПХТ были выявлены синергические связи между ВНП генов *ABCB1* (rs1045642) и *GSTP1* (rs1695) и аддитивные с геном *CYP2C9* (rs1799853). После 4 курсов наибольшее значение имели ВНП гена *ABCB1* (rs1045642 и rs2032582) и гена *GSTP1* (rs1695), а среди генов *CYP* выявлены разнонаправленные взаимодействия, характеризующиеся как синергией, так и антагонизмом. После 6 курсов ПХТ у больных ЛХ определяется синергическое взаимодействие как между ВНП генов ферментов I фазы – *CYP2D6* (rs1065852) и *CYP2B6* (rs2279343), II фазы – *GSTP1* (rs1695), так и ВНП гена-транспортера *ABCB1* (rs2032582 и rs1045642). Указанные изменения могут быть связаны с нарастанием токсического повреждения печени в результате увеличения и суммации курсовых доз противоопухолевых препаратов, длительности их воздействия и процессов компенсации возникших повреждений с активацией печеночной регенерации. Также после проведения программной ПХТ статистически значимо снижалась фракция выброса левого желудочка, и риск снижения сократительной способности миокарда был достоверно выше у пациентов, имеющих аллели *CYP2D6*10*, *CYP2C9*2* и *CYP2D6*3*, что связано со снижением активности белков-продуктов этих аллелей, увеличением ингибирования топоизомеразы-2 с последующим повреждением кардиомиоцитов. Увеличение экспрессии ряда микроРНК (let-7c-5p, miR-96-5p, miR-183-5p, miR-150-5p, miR-205-5p, miR-148b-3p и miR-23a-3p) было связано с нарастанием уровня ферментов цитолиза и холестаза, а гиперэкспрессия let-7c-5p, miR-185-5p и miR-128-3p положительно коррелировала с развитием анемии средней и тяжелой степени тяжести ($p < 0,05$) у больных ЛХ после ПХТ, что, вероятно, обусловлено подавлением процессов созревания и дифференцировки клеток костного мозга, а также активацией их апоптоза.

Выводы. Своевременно начатая противоопухолевая терапия обеспечивает достижение ремиссии у больных ЛХ в подавляющем большинстве случаев. Однако развитие токсических осложнений является дозolimитирующим фактором и может приводить к реф-

рактерности заболевания и тяжелым последствиям. Важной целью персонифицированной медицины в онкогематологии является определение критериев раннего прогнозирования развития токсических эффектов ПХТ. Дальнейший поиск молекулярно-генетических предикторов органотоксичности и индивидуализированные схемы сопроводительной терапии могут стать инструментом повышения эффективности противоопухолевого лечения и минимизации его осложнений.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Агеев Н.В., Мазур М.А., Киселев К.В.

ВЛИЯНИЕ ЭКЗОГЕННЫХ ФАКТОРОВ НА ЭМБРИОНАЛЬНОЕ
РАЗВИТИЕ МОРСКИХ ЕЖЕЙ *SCAPHESCHINUS MIRABILIS*
И *STRONGYLOCENTROTUS INTERMEDIUS* И ЭКСПРЕССИЮ
КЛЮЧЕВЫХ ГЕНОВ БИОСИНТЕЗА ИХ БИОЛОГИЧЕСКИ
АКТИВНЫХ НАФТОХИНОИДНЫХ ПИГМЕНТОВ..... 3

Береговой Н.А., Старостина М.В.

К ВОПРОСУ О ВЕРОЯТНОМ МЕХАНИЗМЕ ДЕЙСТВИЯ
МИЕЛОПЕПТИДОВ НА СИНАПТИЧЕСКУЮ ПЛАСТИЧНОСТЬ
ГИППОКАМПА В МОДЕЛИ ИНДУЦИРОВАННОГО МОРФИНОМ
УСЛОВНО-РЕФЛЕКТОРНОГО ПРЕДПОЧТЕНИЯ МЕСТА 6

Борханифард Д.

ГРЕЙПФРУТ И ЗВЕРОВОЙ КАК МОДУЛЯТОРЫ
МЕТАБОЛИЗМА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ:
МЕХАНИЗМЫ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ 9

Волчо Г.К., Береговой Н.А.

ВЛИЯНИЕ МИЕЛОПЕПТИДОВ НА РЕКОНСОЛИДАЦИЮ
АДДИКТИВНОЙ ПАМЯТИ В МОДЕЛИ УСЛОВНО-
РЕФЛЕКТОРНОГО ПРЕДПОЧТЕНИЯ МЕСТА..... 12

Герасимова Е.М., Крылова Е.В., Лифшиц Г.И.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ МАЖБП
У ПАЦИЕНТОВ СО СНИЖЕННОЙ АКТИВНОСТЬЮ
ФЕРМЕНТОВ ВТОРОЙ ФАЗЫ ДЕТОКСИКАЦИИ
(*GSTP1*, *GSTM*)..... 14

**Горева О.Б., Гришанова А.Ю., Шебуняева Я.Ю., Поспелова Т.И.,
Вавилин В.А.**

ВКЛАД ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ *CYP3A*, *GSTP1*
И *ABCB1* В ОТВЕТ НА ХИМИОТЕРАПИЮ У ПАЦИЕНТОВ
С ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА 17

Долиденко И.А., Иванов И.Д.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ β -ГЛЮКАНОВ ВЫСШИХ
ГРИБОВ НА ЭКСПРЕССИЮ ГЕНОВ ПРО-
И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ..... 19

**Дорошилова А.В., Лузина Ф.А., Казицкая А.С., Гуляева О.Н.,
Ядыкина Т.К., Жукова А.Г.**

ПОПУЛЯЦИОННОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ
ГЕНОВ БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ *CYP1A1*,
CYP1A2, *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1* И ИХ РОЛЬ
В НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН
ШОРСКОЙ НАЦИОНАЛЬНОСТИ КУЗБАССА..... 21

Иванов А.А., Бакарев М.А. АССОЦИИРОВАННОСТЬ ПАРАМЕТРОВ ОПУХОЛЕВОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ С КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА	24
Калинина Т.С., Конончук В.В., Ковальчук Е.С., Сон И.Э., Валембахов И.С., Ключова Л.С. ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ КАЛЬЦИТРИОЛА И ЕГО КОМБИНАЦИИ С ХИМИОПРЕПАРАТАМИ НА ПРОЛИФЕРАЦИЮ КЛЕТОК АДЕНОКАРЦИНОМЫ ЛЕГКОГО А549.....	27
Калинина Т.С., Конончук В.В., Сон И.Э., Ковальчук Е.С., Мелехов С.П., Гуляева Л.Ф. ИССЛЕДОВАНИЕ СВЯЗИ ГЕНОВ-МИШЕНЕЙ АРИЛ- ГИДРОКАРБОНОВОГО РЕЦЕПТОРА С ПАТОГЕНЕЗОМ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	30
Ключова Л.С., Ермакова Е.А., Голубева Ю.А., Лидер Е.В. КООРДИНАЦИОННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ МЕТАЛЛОВ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ АГЕНТЫ: ИССЛЕДОВАНИЕ СВЯЗИ «СТРУКТУРА – БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ»	33
Князев Р.А., Трифонова Н.В., Котова М.В., Поляков Л.М. РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ФРАКЦИЙ ЛИПОПРОТЕИНОВ ПЛАЗМЫ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА ПУТЕМ ОБОГАЩЕНИЯ ИХ НАТИВНЫМ И РЕКОМБИНАНТНЫМ АПОА-I.	36
Козлова А.С., Тарбеева С.Н., Сарыгина Е.В., Зорина Е.С., Ключникова А.А., Птицын К.Г., Хмелева С.А., Радько С.П., Курбатов Л.К., Лисица А.В., Ильгисонис Е.В., Пономаренко Е.А. АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ СПЛАЙСИНГ ЦИТОХРОМОВ P450 В РЕГУЛЯЦИИ БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ ПО ДАННЫМ НАНОПОРОВОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ.....	39
Кутырева Л.И., Кутырев И.А. ПОИСК БЕЛКОВ, БЛОКИРУЮЩИХ ПОТЕНЦИАЛ- ЗАВИСИМЫЕ КАЛИЕВЫЕ КАНАЛЫ KV1.3 В ТРАНСКРИПТОМАХ ЦЕСТОД	42
Леваневская В.А., Конончук В.В., Старостина М.В. МОРФИН КАК РЕГУЛЯТОР ЭКСПРЕССИИ микроРНК В ГИППОКАМПЕ МЫШЕЙ В МОДЕЛИ УСЛОВНО- РЕФЛЕКТОРНОГО ПРЕДПОЧТЕНИЯ МЕСТА	44
Мангазеева Е.Д., Аутеншлюс А.И. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ПЕПТИДА HLDF-6 В МОДЕЛИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ <i>IN VITRO</i>	46

Мамонтова Е.А., Ключова Л.С.

ВЛИЯНИЕ АМИНОМЕТИЛИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ
КВЕРЦЕТИНА НА ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ
И МИТОХОНДРИАЛЬНЫЙ МЕМБРАННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ
ФИБРОБЛАСТОВ ЧЕЛОВЕКА MRC-5 49

Мосалев К.И., Мухина И.Г., Иванов И.Д., Вавилин В.А.

ВОЗМОЖНОСТИ МОЛЕКУЛЯРНОГО ДОКИНГА
И ПЦР-АНАЛИЗА ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПУТИ
МЕТАБОЛИЗМА НА ПРИМЕРЕ КОВАЛЕНТНОГО
СОЕДИНЕНИЯ БЕТУЛОНОВОЙ КИСЛОТЫ 51

Мухина И.Г., Лебедева С.А.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ,
ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ И МИШЕНЬ-ОПОСРЕДОВАННЫХ
СВОЙСТВ КОМПЛЕКСОВ ЦИНКА С ПРОИЗВОДНЫМИ
N-АЛКЕНИЛИМИДАЗОЛОВ 54

**Непорада Е.Л., Субачева Е.Я., Зейдабадинеджад М., Моллаеи Г.Р.,
Голамализадехахангар Ж., Конончук В.В., Иванов И.Д.,
Вавилин В.А.**

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА *CYP2C9* НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ОБЕЗБОЛИВАНИЯ
С ПРИМЕНЕНИЕМ НПВС 57

Панкова Т.М., Старостина М.В.

ВЛИЯНИЕ МИЕЛОПЕПТИДА-2 И ЕГО РЕТРО-ФОРМЫ
НА ДИФФЕРЕНЦИРОВКУ КЛЕТОК НЕЙРОБЛАСТОМЫ
МЫШИ C-1300 60

Перевалова А.М., Пустыльник В.О., Гуляева Л.Ф.

КУРЕНИЕ КАК ДРАЙВЕР МОЛЕКУЛЯРНЫХ НАРУШЕНИЙ
В ПЛОСКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО: РОЛЬ ОСИ
MIR-301A/PTEN/IRF1 В ПАТОГЕНЕЗЕ И ОТВЕТЕ
НА ИММУНОТЕРАПИЮ 62

Перепечасева М.Л., Мангазеева Е.Д., Аутеншлюс А.И.

СОПРЯЖЕННОСТЬ ЭКСПРЕССИИ MIR-181A И MIR-25
С ЦИТОКИНОВЫМ ПРОФИЛЕМ И КЛЕТОЧНОЙ
ДИФФЕРЕНЦИРОВКОЙ ПРИ ЛЮМИНАЛЬНЫХ
И НЕЛЮМИНАЛЬНЫХ ПОДТИПАХ РАКА МОЛОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ 64

**Попов А., Ощепков Д., Конончук В., Калинина Т.,
Валембахов И., Лукин А., Кондюрина Е., Зеленская В.,
Вавилин В.**

ПОИСК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ КОМПОЗИЦИОННЫХ
ЭЛЕМЕНТОВ VDR/ПАРТНЕР В РЕГУЛЯТОРНОЙ ДНК ГЕНОВ,
АССОЦИИРОВАННЫХ С РЕСПИРАТОРНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ
И АТОПИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ 68

Пустыльник В.О., Гуляева Л.Ф. КОНСТИТУТИВНЫЙ АНДРОСТАНОВЫЙ РЕЦЕПТОР: КСЕНОСЕНСОР И ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ.....	71
Сорокина Н.С., Береговой Н.А., Старостина М.В. ВЛИЯНИЕ АНТИОКСИДАНТОВ НА ФОРМИРОВАНИЕ ЗАВИСИМОСТИ ОТ МОРФИНА И НА СИНАПТИЧЕСКУЮ ПЛАСТИЧНОСТЬ ГИППОКАМПА.....	73
Тарасова А.Е., Панкова Т.М., Старостина М.В. ВЛИЯНИЕ МИЕЛОПЕПТИДОВ НА МИКРОГЛИЮ МОЗГА ЗАВИСИМЫХ ОТ МОРФИНА МЫШЕЙ C57BL/6	76
Трифорова Н.В., Князев Р.А., Поляков Л.М. ВЛИЯНИЕ ДОКСОРУБИЦИНА И ЕГО КОМПЛЕКСА С АПОЛИПОПРОТЕИНОМ А-1 НА РАЗВИТИЕ МЕЛАНОМЫ В-16.....	78
Уфимцева Е.Г., Гуляева Л.Ф. ОСОБЕННОСТИ АКТИВАЦИИ AhR РЕГУЛЯТОРНОГО ПУТИ В КЛЕТКАХ ПРИ РАКЕ ЛЕГКОГО И ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У КУРИЛЬЩИКОВ ТАБАКА И НЕКУРЯЩИХ ПАЦИЕНТОВ	80
Федотова М.С., Хвостов М.В., Гладкова Е.Д., Валуца Н., Маренина М.К., Борисов С.А., Мешкова Ю.В., Жукова Н.А., Лузина О.А., Толстикова Т.Г., Салахутдинов Н.Ф. ИЗУЧЕНИЕ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ АМИНОПРОИЗВОДНЫХ БЕРБЕРИНА И ТЕТРАГИДРОБЕРБЕРИНА.....	83
Филиппова А.Ю., Подтуркина А.В., Павлова А.В., Волчо К.П., Толстикова Т.Г., Салахутдинов Н.Ф. НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ МОНОТЕРПЕНОИДОВ, ОБЛАДАЮЩИЕ СОЧЕТАННОЙ ПРОТИВОПАРКИНСОНИ- ЧЕСКОЙ И АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ	86
Шебуняева Я.Ю., Поспелова Т.И., Вавилин В.А., Горева О.Б., Макарова С.И., Веряскина Ю.А. ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ТОКСИЧНОСТИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА КАК ИНСТРУМЕНТ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ.....	88

Научное издание

ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

**СИСТЕМА МЕТАБОЛИЗМА КСЕНОБИОТИКОВ:
БИОМЕДИЦИНСКИЕ АСПЕКТЫ**

посвященная памяти академика РАН

Вячеслава Валентиновича Ляховича

(8–9 октября 2026 года, г. Новосибирск)

ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ

Подготовлено к печати Сибирским отделением РАН

Корректор *Н.В. Счастнева*
Оригинал-макет *Н.М. Райзвих*

Подписано в печать 17.09.2026. Формат 60×90 1/16
Усл. печ. л. 5,6. Тираж 60 экз. Заказ № 189

Сибирское отделение РАН
630090, Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 17
Отпечатано в Сибирском отделении РАН
630090, Новосибирск, Морской просп., 2
Тел.: (383) 330-84-66
E-mail: e.lyannaya@sb-ras.ru

ISBN 978-5-6056243-5-6



9 785605 624356 >