

6. Tanko, L. B. Peripheral adiposity exhibits an independent dominant antiatherogenic effect in elderly women / L. B. Tanko, Y. Z. Bagger, P. Alexandersen // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 1626–1631.

7. Kelly, T. L. Dual energy X-Ray absorptiometry body composition reference values from NHANES / T. L. Kelly, K. E. Wilson, S. B. Heymsfield // *PLoS One*. – 2009. – Vol. 4, iss. 9. – P.e7038.

8. Lower thigh subcutaneous and higher visceral abdominal adipose tissue content both contribute to insulin resistance / F. Amati [et al.] // *Obesity (Silver Spring)*. – 2012. – Vol. 20. – P. 1115–1117.

9. Visceral Adiposity and Hepatic Steatosis at Abdominal CT: Association with the Metabolic Syndrome / P. J. Pickhardt [et al.] // *Am. J. Roentgenol.* – 2012. – Vol. 198, iss. 5. – P. 1100–1107.

10. Висцеральное ожирение: распространенность, классификация, актуальные методы диагностики / Ю. В. Дыдышко [и др.] // *Лечебное дело*. – 2020. – № 2 (72). – С. 69–79.

11. Birth weight and subsequent risk of obesity: A systematic review and meta-analysis / Z. B. Yu [et al.] // *Obes. Rev.* – 2011. – Vol. 12. – P. 525–542.

12. Диагностические возможности применения двойной рентгеновской абсорбциометрии в клинической практике / О. В. Водянова [и др.] // *Лечебное дело*. – 2020. – № 2 (72). – С. 87–92.

13. Murphy, A. J. Body composition of children with cancer / A. J. Murphy, M. White, P. S. Davies // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2010. – Vol. 92. – P. 55–60.

ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ ЗОЛЕДРОНОВОЙ КИСЛОТЫ И ЕЕ ЭМОКСИПИНОВОЙ СОЛИ В ОТНОШЕНИИ КУЛЬТУРЫ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК HEPG2

Гаменюк В.А., Лобай М.В., Ханчевский М.А., Квасюк Е.И.

Учреждение образования «Международный государственный
экологический институт имени А. Д. Сахарова»
Белорусского государственного университета,
г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Несмотря на существенный прогресс в лечении онкологических и вирусных заболеваний, создание новых препаратов требует больших временных и материальных затрат, что и обуславливает их высокую стоимость. Одним из подходов, снижающих затраты

на создание новых лекарственных средств, является перепрофилирование по новому назначению уже существующих и используемых в клинической практике препаратов.

Проблема многих противоопухолевых и противовирусных препаратов – их высокая цитотоксичность по отношению к нормальным клеткам. В этой связи поиск путей снижения этого негативного фактора путем создания комбинаций на основе уже используемых в клинике препаратов представляется весьма перспективным направлением исследований.

Золедроновая кислота (Zc) относится к высокоэффективным бисфосфонатам, избирательно действующим на костную ткань. Препарат подавляет резорбцию костной ткани, воздействуя на остеокласты. Селективное действие бисфосфонатов на костную ткань основано на высоком сродстве к минерализованной костной ткани. Точный молекулярный механизм, обеспечивающий ингибирование активности остеокластов, до сих пор остается невыясненным.

У пациентов с раком молочной железы, раком предстательной железы и другими солидными опухолями с метастатическим поражением костей золедроновая кислота предотвращает развитие патологических переломов, компрессии спинного мозга, снижает потребность в проведении лучевой терапии и оперативных вмешательств, уменьшает опухолевую гиперкальциемию. Препарат способен сдерживать прогрессирование болевого синдрома. Лечебный эффект менее выражен у пациентов с остеобластическими очагами, чем с остеолитическими.

Эмоксипин (Em) оказывает благоприятное влияние на систему свертывания крови: тормозит агрегацию тромбоцитов, снижает общий индекс коагуляции, удлиняет время свертывания крови. Усиливает процесс фибринолиза. Снижает проницаемость сосудистой стенки. Стабилизирует мембраны клеток кровеносных сосудов и эритроцитов и обладает ангиопротекторными свойствами.

Эмоксипин также эффективно ингибирует свободно-радикальное окисление липидов биомембран, повышает активность антиоксидантных ферментов. Стабилизирует цитохром P-450 и обладает антиоксидантным действием. В экстремальных ситуациях, сопровождающихся усилением перекисного окисления липидов и гипоксией, оптимизирует биоэнергетические процессы. Расширяет коронарные сосуды, уменьшает ишемическое клиническое течение инфаркта миокарда, уменьшая частоту развития сердечной недостаточности. Способствует регуляции окислительно-восстановительной системы при недостаточности кровообращения.

На сегодняшний день в PubMed имеется более десяти тысяч научных сообщений о функциях и применении опухолевых клеток HepG2. В 1979 г. клетки HepG2 были выделены из ткани печени 15-летнего мужчины европеоидной расы. Они обладают высокой способностью к пролиферации. Несмотря на свое происхождение, клетки HepG2 сохранили некоторые интересные особенности дифференцированных гепатоцитов, такие как секреция альбумина, стимулированный инсулином синтез гликогена и детоксикация на основе глутатиона [2, 3]. Эти особенности делают их удобным инструментом для изучения функции печени.

Цель исследования. Изучение цитотоксических свойств золедроновой кислоты (Zc) и ее эмоксипиновой соли (Zc+Em) в отношении культуры опухолевых клеток HepG2.

Ключевые слова: золедроновая кислота, эмоксипин, HepG2, цитотоксичность, эмоксипиновая соль золедроновой кислоты.

Материалы и методы. Все манипуляции с опухолевыми клетками выполняли со строгим соблюдением правил стерильности в ламинарном боксе II класса защиты (ОДО «Белаквилон», РБ).

Оценку цитотоксической активности проводили на культурах опухолевых клеток линии HepG2, которые культивировали в CO₂-инкубаторе при 37°C, 95% влажности, 5% содержании CO₂ в питательной среде DMEM («Gibco», США), содержащей 10% ЭТС, 2мМ L-глутамина, 100 Ед/мл бензилпенициллин натрия, 100 Ед/мл стрептомицин сульфата, 100 Ед/мл неомицин сульфата («Lonza», США) в присутствии исследуемых соединений в концентрациях 10⁻³–10⁻⁷ М в течение 48 часов. Для подсчета жизнеспособности клеток их снимали 0,25% раствором трипсин/ЭДТА, промывали 0,1% фосфатно-солевым буфером. Концентрация клеток для посева составляла 5•10⁴ жизнеспособных клеток. Жизнеспособность клеток определяли методом исключения трипангового синего.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью прикладного пакета программы «STATISTICA 8.0» (StatSoft, США), включая методы параметрического и непараметрического анализа.

Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, для установления различий между двумя независимыми группами, не подчиняющихся закону нормального распределения, использовали U-критерий Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости (p) <0,05. Данные представляли в виде медианы (25%÷75% процентиля). Результаты данных с нормальным

распределение получены в виде усредненных данных с ошибкой среднего значения ($M \pm Se$).

Результаты исследования. Наибольшее подавление жизнеспособности клеток HepG2 наблюдалось в образцах с высокой концентрацией Zc (10^{-3} М), где количество жизнеспособных клеток составляло 6,25%. В образцах, содержащих Zc в концентрации 10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6} и 10^{-7} М, количество жизнеспособных клеток составляло 8.93, 10.49, 12.0 и 12.96% соответственно.

При культивировании клеток HepG2 в присутствии эмоксипиновой соли золедроновой кислоты (Zc+Em) в концентрации 10^{-3} , 10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6} и 10^{-7} М количество жизнеспособных клеток составляло 17.72, 22.07, 22.7, 27.63 и 30.43% соответственно.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о высокой и доза зависимой цитотоксичности как свободной золедроновой кислоты, так и ее эмоксипиновой соли в отношении опухолевых клеток HepG2. Присутствие в системе эмоксипина в составе эмоксипиновой соли золедроновой кислоты снижает цитотоксичность свободной золедроновой кислоты, но в обоих случаях соединения обладают противоопухолевыми свойствами. Результаты эксперимента позволяют предположить возможность использования эмоксипиновой соли золедроновой кислоты в качестве противоопухолевого соединения с пониженной цитотоксичностью.

Литература

1. Peters, G. J. Novel Developments in the Use of Antimetabolites, Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids / G. J. Peters // Nucleosides and Nucleotides. – 2014. – Vol. 33. – P. 358–374.
2. Kade, S. Chronic ethanol treatment depletes glutathione regeneration capacity in hepatoma cell line HepG2 / S. Kade // Journal of Cellular Biotechnology. – 2016. – Vol. 1. – P. 1–13.
3. Lamy, E. Ethanol enhanced the genotoxicity of acrylamide in human, metabolically competent HepG2 cells by CYP2E1 induction and glutathione depletion / E. Lamy // International Journal of Hygiene and Environmental Health. – 2008. – Vol. 211, № (1-2). – P. 74–81.