

Выводы. Нами были получены аутологичные CAR-T клетки мыши к двум мишеням мышинной нейробластомы – с химерным рецептором против GD2 и его ацетилированной формы, более специфичной для опухолевых клеток. CAR-T персистировали в течение 2 недель только у мышей с опухолью. Мыши, получившие максимальную и среднюю дозу CAR-T анти-GD2, а также максимальную дозу CAR-T анти-O-acetyl-GD2, достигли максимума экспансии на 7 день и погибли из-за острого системного воспалительного синдрома, вызванного большой дозой CAR-T клеток в присутствии опухоли. Мыши с низкой дозой анти-GD2 CAR-T, а также с средней и низкой дозой анти-O-acetyl-GD2 CAR-T характеризовались постепенным снижением персистенции. Прирост уровня CAR-T клеток у мышей с опухолью, относительно здоровых мышей указывает на мишень-специфическую экспансию CAR-T клеток.

Литература

1. Abbasi J. Mixed Findings in Pediatric Neuroblastoma CAR-T Therapy / J. Abbasi [et al] // *Trial. Biotech Innovations; JAMA.* – 2021. – Vol. 325(2) . – P. 121.
2. Webb, E. R. Immune characterization of pre-clinical murine models of neuroblastoma/ E. R. Webb [et al] // *Sci Rep.* – 2020. – Vol. 10. – P. 16695.
3. Terme, M. Chimeric antibody to O-acetyl-GD2 mediates the same efficient anti-neuroblastoma effects as therapeutic antibody to GD2 without antibody induced allodynia / M. Terme [et al] // *P LoS One.* – 2014. – Vol. 10, № 9(2). – P. 87210.

ВЛИЯНИЕ «ОМЕГА-3 ПНЖК» НА ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНЫЙ СТАТУС И СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ ПРИ СУБТОТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС

Максимович Н.Е., Троян Э.И., Лелевич А.В.

Гродненский государственный медицинский университет, Беларусь

Актуальность. Ишемические инфаркты находятся на втором месте среди причин смертности и приводят к инвалидизации пациентов. Важную роль в патогенезе ишемии головного мозга (ИГМ) играет свободно-радикальное окисление [1]. В результате чего образующиеся активные формы кислорода вызывают перекисное окисление, усугубляя нарушения структуры головного мозга [2]. Необратимые изменения в ткани мозга развиваются через 5-6 минут после критического снижения регионального мозгового кровотока в результате частичного или полного прекращения кровотока по сосудам. Также важное значение

придается эндотелию сосудистой стенки, повреждение которого является еще одним звеном в патогенезе ИГМ [3]. Омега-3 ПНЖК – предшественники тромбоксанов, простагландинов, в связи с чем актуально исследование их эффектов с целью эндотелиопротекции, коррекции окислительного стресса при повреждениях головного мозга.

Цель исследования: изучение прооксидантно-антиоксидантного статуса в гомогенатах головного мозга, состояния эндотелия сосудов при субтотальной ишемии головного мозга крыс.

Методы исследования. Эксперименты выполнены на 24 беспородных белых крысах массой 200-220 г. Животные находились на стандартном рационе вивария. Субтотальную ишемию головного мозга (СИГМ) моделировали путем перевязки обеих сонных артерий на 1 час. Животные были разделены на три группы: 1 – контрольная группа – ложнооперированные крысы ($n=8$); 2 – СИГМ ($n=8$); 3 – животные с СИГМ, которые получали Омега-3 ПНЖК, введенном в рацион питания в течение недели в дозе 5 мг/кг массы тела ($n=8$). Все оперативные манипуляции проводились в условиях внутривенного тиопенталового наркоза (60 мг/кг).

Осуществляли определение показателей антиоксидантной системы. Определение концентрации восстановленного глутатиона (GSH) и общих сульфогрупп (TSH) осуществляли спектрофотометрически по методу Элмана, активность глутатионпероксидазы исследовали по методу Martinez. О состоянии перекисного окисления липидов судили по содержанию продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБКРС).

Уровень стабильных метаболитов NO – $[NO_x]$ определяли по концентрации нитритов и нитратов в плазме крови с использованием кадмия и реактива Грисса. Исследование агрегации тромбоцитов производилось с помощью анализатора агрегации тромбоцитов AP 2110. Определяли степень обратимой агрегации – максимальный уровень светопропускания плазмы крови после внесения индуктора агрегации, время агрегации – время, соответствующее максимальной степени агрегации, скорость агрегации – изменение светопропускания плазмы после внесения индуктора агрегации, измеряемая на отрезке длиной 30 секунд от точки отсчета.

Статистическую обработку данных осуществляли с применением пакета STATISTICA 6.0. Результаты выражали в виде медианы (Me) и рассеяния (25, 75 перцентилей). Для сравнения величин использовались непараметрические критерии (Манна-Уитни). Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение. При исследовании показателей-маркеров окислительного стресса в гомогенатах головного мозга выявлено, что после перевязки обеих сонных артерий в течение часа происходит

снижение концентрации восстановленного глутатиона на 11,1%, общих SH-групп белков и глутатиона – на 16,2% и повышение активности глутатионпероксидазы – на 24,1%, что отражает высокую напряженность ферментативных механизмов антиоксидантной защиты; содержание продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, возросло на 66,7% (таблица 1).

Таблица 1 – Показатели окислительного стресса в мозге, содержание стабильных метаболитов NO [NO_x] в крови, агрегация тромбоцитов крыс при субтотальной ишемии головного мозга в течение часа и при коррекции Омега-3 ПНЖК; Me (25%; 75%)

Показатель	Контроль (n=8)	СИГМ (n=8)	СИГМ+Омега-3 (n=8)
GSH, ммоль/л	1,89 (1,76; 2,01)	1,68* (1,43; 1,92)	1,75 ⁺ (1,69; 1,81)
TSH, ммоль/л	2,78 (2,63; 2,92)	2,34* (2,09; 2,58)	2,68 ⁺ (2,62; 2,71)
ГП, ммоль GSH/мин×л	62,8 (59,2; 64,3)	78,2* (75,6; 81,3)	75,3* (67,6; 82,4)
ТБКРС, нкмоль/мл	2,4 (1,9; 2,7)	4,0* (3,8; 4,25)	2,9 (2,7; 3,3)
[NO _x], мкмоль/л	30,21 (28,50; 35,9)	88,37* (81,54; 108,27)	34,43 ⁺ (21,42; 45,96)
Степень агрегации, %	39,8 (38,2; 53,4)	66,7 (60; 69,5)*	44,3 ⁺ (41,2; 48,6)
Время агрегации, сек	380,0 (360,2; 411,0)	359,4 (293,2; 422,1)	375,0 ⁺ (364,5; 397,0)
Скорость агрегации (за 30 секунд), %	20,4 (13,0; 31,4)	45,6 (35,6; 49,2)*	26,6 ⁺ (20,1; 36,2)

Примечание – * – статистически значимые различия с контрольной группой p<0,05; ⁺ – статистически значимые различия с группой СИГМ, p<0,05.

При исследовании стабильных метаболитов [NO_x] у крыс с субтотальной ИГМ было установлено повышение [NO_x] почти в 3 раза по сравнению с контрольной группой, что может быть связано с активацией нейрональной NO-синтазы в условиях ишемии [19]. При ведении Омега-3 ПНЖК крысам с СИГМ отмечалось снижение [NO_x] на 48,7% относительно группы крыс с СИГМ.

При исследовании агрегационных свойств тромбоцитов выявили, что после перевязки обеих сонных артерий в течение часа у крыс повышение степени агрегации тромбоцитов на 67,6%, и скорости агрегации тромбоцитов за первые 30 секунд на 123,5%. При введении Омега-3 ПНЖК крысам с СИГМ отмечается снижение степени агрегации тромбоцитов на 66,4%, скорости агрегации за 30 секунд на 41,5% и повышение времени агрегации на 5,3% по сравнению со значениями группы крыс с СИГМ.

Вывод. Субтотальная ишемия головного мозга в течение часа характеризуется активацией прооксидантных механизмов в головном

мозге, дисфункцией эндотелия, что отражается активацией агрегации тромбоцитов и повышением стабильных метаболитов $[NO_x]$ в крови. Введение препарата «Омега-3 ПНЖК» оказывает корригирующее действие на прооксидантно-антиоксидантное состояние в головном мозге, агрегацию тромбоцитов и состояние эндотелия при субтотальной ишемии головного мозга.

Литература

1. Афанасьев, В. В. Патопфизиология и нейропротективная терапия ишемического повреждения головного мозга / В. В. Афанасьев, С. А. Румянцев, Е. В. Сирина // Журнал «Медицинский Совет». – 2008. – № 9–10. – С. 35–39.
2. Зарипова, Р. И. Влияние блокады NO-синтаз на продукцию NO в сердце крыс при гипокинезии / Р. И. Зарипова, Х. Л. Зайнутдинов, Т. Л. Зефирова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2014. – № 5. – С. 11–13.
3. Маркин, С. П. Нарушение когнитивных функций во врачебной практике : методическое пособие / С. П. Маркин. – М., 2007. – 42 с.

ПРОТЕКТИВНЫЙ ЭФФЕКТ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ НА СТРУКТУРУ ПОЧЕК ПЛОДОВ ПОТОМСТВА БЕЛЫХ КРЫС, РАЗВИВАВШЕГОСЯ В УСЛОВИЯХ ХОЛЕСТАЗА МАТЕРИ

Михальчук Е. Ч.

Гродненский государственный медицинский университет

Актуальность. Известно, что внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ) – часто встречающееся заболевание печени, которое называют доброкачественным, поскольку оно не угрожает жизни беременной [1]. Однако данная патология оказывает неблагоприятное воздействие на развивающееся потомство [2]. Проникая через гематоплацентарный барьер, желчные кислоты вызывают развитие фетоплацентарной недостаточности и, как следствие, интоксикацию плода. В клинике для лечения ВХБ успешно применяют урсодезоксихолевую (УДХК) кислоту, которая естественным путем синтезируется в организме человека. Она изменяет состав токсичных гидрофобных желчных кислот, стабилизирует мембраны гепатоцитов, уменьшает зуд у беременных, снижает активность ферментов печени. Проведенными исследованиями показано, что применение УДХК безопасно для матери, однако практически нет данных о структурных особенностях органов у плодов, находящихся под воздействием холестаза матери и урсодезоксихолевой кислоты.