

влияет на его свойства. Из всех исследованных вариантов МНТ МНТ-ПЭГ-Ф, МНТ_{C-EGF} и МНТ_{N-аффибод} являются наиболее перспективными для избирательной доставки в ядра опухолевых клеток-мишеней эмиттера электронов Оже ¹¹¹In.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (грант № 17-14-01304).

Модель плаценты-на-чипе *in vitro* для оценки транспорта и токсичности химиотерапевтических препаратов

Е.Н. Князев^{1,2}, А.Ю. Христиненко^{1,3}, Т.Н. Герасименко¹,
О.В. Киндеева^{1,4}, В.А. Петров^{1,5}, Д.А. Сахаров^{1,6}

¹ООО «НТЦ «БиоКлиникум», Москва;

²ФГБУН «Институт биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН», Москва;

³ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва;

⁴ФГАУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», Москва;

⁵ФГБУН «Институт нанотехнологий микроэлектроники РАН», Москва;

⁶ФГБОУ ВО «РХТУ им. Д.И. Менделеева», Москва

Модель плаценты-на-чипе *in vitro* на основе клеток человека с циркулирующей среды позволяет изучать транспорт препаратов через плацентарный барьер с хорошей воспроизводимостью и относительной простотой выполнения экспериментов. Нами были изучены транспорт и токсичность препаратов, входящих в состав ХТ стандартного режима FAC при РМЖ у беременных женщин.

Клеточную линию BeWo b30, схожую по свойствам с клетками цитотрофобласта, выращивали в среде DMEM с 2 mM L-глутамина, содержанием глюкозы 4,5 г/л, 10 % FBS, 1x раствором заменимых аминокислот, 100 ед/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина в культуральных вставках из 96-луночного планшета Transwell, помещенных в микрофлюидный чип с циркулирующей среды. Клетки высевали с плотностью 10 тыс. клеток на вставку. Через 7 дней к клеткам на 1 ч добавляли 5-фторурацил (25 мкг/мл), доксорубицин (125 мкг/мл), циклофосфамид (150 мкг/мл) или все 3 препарата одновременно. Клетки контролировали с помощью измерения импедансного спектра. Концентрацию препаратов, прошедших через модель плацентарного барьера, определяли методом ВЭЖХ-МС/МС. Жизнеспособность клеток оценивали с использованием набора реагентов CellTiter-Blue.

После 1 ч инкубации с лекарственными средствами трансэпителиальное электрическое сопротивление (TEER) снижалось в эксперименте и контроле в среднем с 90 до 25 Ом × см², а через 24 ч TEER составляло 67,3 ± 17,9 Ом × см² для контроля, 67,8 ± 16,4 Ом × см²

для циклофосфамида, 90,0 ± 20,1 Ом × см² для 5-фторурацила и снизился до 16 Ом × см² для доксорубицина и смеси препаратов. Жизнеспособность клеток значительно не различалась между контролем, 5-фторурацилом и циклофосфамидом, но снижалась до 40 ± 9 % от контроля при воздействии доксорубицина и смеси препаратов. Проницаемость модели для 5-фторурацила составила 1,3–1,5 % из-за высокой гидрофильности молекулы, для доксорубицина — 0,3–1,1 % из-за большого размера и высокой степени связывания с белками и ДНК, а для циклофосфамида — 7,3–8,0 % из-за липофильности, малого размера и низкой связываемости с белками.

Таким образом, разработанная модель плаценты-на-чипе *in vitro* подходит для оценки транспорта и токсичности ксенобиотиков, включая ХТ-препараты.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014–2020 гг.» (соглашение № 14.588.21.0007, уникальный идентификатор: RFMEFI58817X0007).

Реактивация эпигенетически репрессированного гена GFP противоопухолевыми препаратами в тест-системе HeLa T1

Ю.В. Макусь¹, В.П. Максимова², М.Г. Якубовская²,
К.К. Кирсанов^{2,3}

¹ФГБОУ ВО «Российский технологический университет», Москва;

²ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва;

³ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

Эпигенетические aberrации наряду с генетическими изменениями играют важную роль в возникновении и прогрессии злокачественных новообразований. К настоящему моменту для многих онкологических заболеваний выявлены характерные эпигенетические нарушения, связанные с изменением профиля метилирования ДНК и модификаций гистонов, которые могут привести к инактивации экспрессии различных генов, в том числе генов супрессоров опухолей. Эпигенетическая реактивация этих генов с помощью противоопухолевой терапии является механизмом, посредством которого можно контролировать развитие злокачественных новообразований. Кроме этого, показано, что использование эпигенетически активных препаратов (ингибиторов метилтрансфераз и гистоновых деацетилаз) в комбинации с ХТ, радиотерапией, иммунотерапией повышает эффективность терапии таких заболеваний, как рефлекторно-рефрактерная