

*Тамашевский А.В.<sup>1</sup>, Гармаза Ю.М.<sup>1</sup>, Федуро Н.А.<sup>2</sup>, Пасюков В.В.<sup>2</sup>,  
Слобожанина Е.И.<sup>1</sup>*

**Тест-система для определения чувствительности лейкозных клеток к химиотерапевтическим лекарственным средствам в зависимости от их редокс-состояния**

<sup>1</sup>ГНУ «Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси»,  
Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий, Минск, Республика Беларусь

Ферментативные и низкомолекулярные антиоксиданты (НА) формируют разветвленную сеть внеклеточных и внутриклеточных антиоксидантов, изучение которых необходимо для оценки редокс-состояния

организма человека *in vivo*, а также они являются важными биомаркерами при мониторинге клинического статуса пациента. Известно, что изменение окислительно-восстановительного баланса в лимфоцитах человека (как инициирующая стадия развития апоптоза) предшествует клеточной гибели и, таким образом, учет основного компонента баланса (содержания антиоксидантов или восстановителей) может стать подходящим методом для оценки прогностического параметра клеточных повреждений, индуцированных терапевтическими факторами.

**Цель работы.** Разработка тест-системы, определяющей ответ клеток пациентов с лейкозами на повреждения, индуцированные терапевтическими факторами, на основе учета их редокс-состояния. Для достижения поставленной цели была проведена адаптация метода “тролокс-эквивалент антиоксидантной активности” (ТЭАА), основанного на модельной системе “метмиоглобин– $\text{H}_2\text{O}_2$ –АБТС–тролокс” для определения содержания НА в периферических мононуклеарных клетках крови (ПМНК) пациентов с хроническим и острым лимфобластным лейкозом (ХЛЛ и ОЛЛ), а также в клетках условно здоровых доноров для проведения сравнительного анализа.

**Материалы и методы.** В группы пациентов с В-ХЛЛ и ОЛЛ согласно критериям включения и исключения вошли по 20 человек, а в группу условно-здоровых доноров мужчины, I(0) группы крови ( $n=20$ ). Оценку редокс-статуса ПМНК пациентов с лейкозами и доноров проводили с помощью ТЭАА-теста, а жизнеспособность клеток исследуемых групп контролировали с помощью МТТ теста. Лекарственные средства (флударабел (*Flu*), винкристин (*VincR*), иматиниб (*Imat*), дексаметазон (*Dex*)), использовали в концентрациях близких к терапевтическим в течение 24 ч (ТЭАА-тест) или 48 ч (МТТ тест). Все измерения были выполнены на планшетном спектрофотометре.

**Результаты и обсуждение.** Установлено, что в ПМНК пациентов с ХЛЛ и ОЛЛ содержание НА было достоверно выше (в 1,5–2,5 раза) по сравнению с группой условно здоровых доноров. Для возможности проведения корреляционного анализа между содержанием НА в интактных ПМНК человека и жизнеспособностью клеток после воздействия всех исследованных лекарственных средств был рассчитан средний индивидуальный профиль лекарственной чувствительности условно здоровых доноров и пациентов с лейкозами. Данный профиль отражает средние значения процентного содержания жизнеспособных клеток, определенных с помощью МТТ-теста, после воздействия 4-х исследуемых лекарственных средств. Проведение статистического анализа выявило обратную корреляционную зависимость ( $r_s=-0,55$ ) между содержанием жизнеспособных клеток (МТТ-тест) в среднем

индивидуальном профиле лекарственной чувствительности условно здоровых доноров и содержанием НА в соответствующих интактных клетках (ТЭАА-тест). В тоже время, проведенный корреляционный анализ выявил статистически достоверную прямую зависимость ( $r_s=0,75-0,85$ ) между процентным содержанием жизнеспособных лейкозных клеток (МТТ-тест) в среднем индивидуальном профиле лекарственной чувствительности пациентов и содержанием НА в соответствующих интактных лейкозных клетках (ТЭАА-тест).

Полученный результат указывает на принципиальное различие роли антиоксидантов в ПМНК условно здоровых доноров и пациентов с ХЛЛ и ОЛЛ в процессе метаболизма лекарственных средств. Высокие коэффициенты корреляции свидетельствует о возможности использования абсолютной величины содержания НА в клетках пациентов с ХЛЛ и ОЛЛ *in vitro* в качестве прогностического маркера их чувствительности к исследуемым лекарственным соединениям.

Таким образом, представленная тест-система для определения чувствительности лейкозных клеток к химиопрепаратам в зависимости от их редокс-состояния позволяет оценивать индивидуальный профиль лекарственной чувствительности клеток пациентов с ХЛЛ и ОЛЛ *in vitro*.