

УДК: 575.21

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИЦИТОТОКСИЧЕСКИХ СВОЙСТВ
PRUNELLA GRANDIFLORA L. В ОТНОШЕНИИ РАЗНЫХ
КОНЦЕНТРАЦИЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ПРЕПАРАТА
ЭТОПОЗИД НА ПРИМЕРЕ DROSOPHILA MELANOGASTER**

Александр Михайлович Александров¹, Елизавета Витальевна Болотник²,
Магомбе Нгонишидзе³, Ольга Николаевна Антосюк⁴

¹МАОУ Средняя образовательная школа №23, Екатеринбург, Россия

²ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава
России, Екатеринбург, Россия

^{3,4}ФГАОУ ВО Уральский федеральный университет имени первого Президента
России Б.Н. Ельцина, Екатеринбург, Россия

¹uprising118@mail.ru

Аннотация

Введение. Анализ изменчивости морфометрических показателей позволяет оценить степень воздействия разных концентраций цитотоксиканта и протектора на организм. **Цель исследования** – определить изменения формы крыла *Drosophila melanogaster* при воздействии экстракта *P. grandiflora* при совместном воздействии с этопозидом в концентрациях 800 и 8000 мкг/кг питательной среды. **Материалы и методы.** Морфометрический анализ изменения формы крыла *Drosophila melanogaster* по 24 параметрам при воздействии экстракта *P. grandiflora* и этопозиды в концентрациях 800 и 8000 мкг/кг питательной среды. **Результаты.** С увеличением концентрации этопозиды отметили изменения в 50% крыловых параметров. **Обсуждение.** Повышенная гетерогенность при использовании этопозиды в концентрации 800 мкг/кг совместно с экстрактом свидетельствует о направлении изменения регулируемой клеточной гибели в сторону снижения, что в свою очередь позволяет предположить наличие антицитотоксического потенциала у используемого в работе экстракта *P. grandiflora*. **Выводы.** Определили маркерные области крыла наиболее чувствительные к воздействию данного препарата, а именно верхняя и нижняя часть крыловой пластинки.

Ключевые слова: экстракт, морфометрия, этопозид, *Prunella*.

**EFFECTIVENESS OF ANTI-CYTOTOXIC PROPERTIES OF PRUNELLA
GRANDIFLORA L. IN RELATION TO DIFFERENT CONCENTRATIONS
OF THE ANTITUMOR DRUG ETOPOSIDE ON THE EXAMPLE OF
DROSOPHILA MELANOGASTER**

Alexander M. Alexandrov¹, Elizaveta V. Bolotnik², Magombe Ngonishidze³, Olga N.
Antosyuk⁴

¹Municipal Educational Institution the Highschool №23, Yekaterinburg, Russia

²Ural state medical university, Yekaterinburg, Russia

^{3,4}Ural Federal University named after the First President of Russia B. N. Yeltsin, Yekaterinburg, Russia

¹uprising118@mail.ru

Abstract

Introduction. Analysis of the variability of morphometric indicators allows us to assess the degree of exposure of different concentrations of cytotoxicant and protector on the body. **The aim of the study** – to determine changes in the wing shape of *Drosophila melanogaster* when exposed to *P. grandiflora* extract when combined with etoposide at concentrations of 800 and 8000 µg/kg of nutrient medium. **Materials and methods.** Morphometric analysis of changes in the wing shape of *Drosophila melanogaster* by 24 parameters when exposed to *P. grandiflora* extract and etoposide at concentrations of 800 and 8000 µg/kg of nutrient medium. **Results.** With an increase in the concentration of etoposide, changes in 50% of wing parameters were noted. **Discussion.** The increased heterogeneity when using etoposide at a concentration of 800 µg/kg together with the extract indicates the direction of change in regulated cell death in the downward direction, which in turn suggests the presence of an anticytotoxic potential in the *P. grandiflora* extract used in the work. **Conclusions.** The marker areas of the wing that are most sensitive to the effects of this drug, namely the upper and lower part of the wing plate, were determined.

Keywords: extract, morphometry, etoposide, *Prunella*.

ВВЕДЕНИЕ

Изменение формы крыла дрозофилы является показателем изменчивости, реализующейся в ходе воздействия внутренних или внешних факторов. Регистрация изменения формы является чувствительным методом, позволяющим интерпретировать в каком направлении происходит изменение, насколько оно затрагивает всю структуру крыла или отдельные наиболее чувствительные к определенному виду воздействия области крыла. Крыло дрозофилы является моделью для изучения процессов регулируемой клеточной гибели, компенсаторных механизмов, а также используется при поиске и тестировании антицитотоксикантов [1]. Для минимизации побочных эффектов противоопухолевых препаратов и уменьшения сроков восстановления подобные антицитотоксиканты применяют в посттерапевтический период после основного лечения химиотерапевтическими препаратами [2]. Лекарственные растения являются востребованными в исследованиях, посвященных тестированию кандидатов на протекцию относительно воздействия противоопухолевыми препаратами. Одним из хорошо изученных объектов считается *Prunella vulgaris* L., для нее описаны нейропротекторные, нефропротекторные и антиоксидантные свойства [3]. Но несмотря на столь многостороннюю изученность, другой представитель рода *Prunella*, а именно *P. grandiflora* L. остается крайне малоисследованным, а ведь содержание некоторых биологически активных веществ у этого вида выше, чем у *P. vulgaris* [4].

Цель исследования. Определить изменения формы крыла *Drosophila melanogaster* при воздействии экстракта *P. grandiflora* при совместном воздействии с этопозидом в концентрациях 800 и 8000 мкг/кг питательной среды.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для приготовления экстракта, траву *P. grandiflora* собирали в Красноуфимском районе Свердловской области в 2021 году, затем сушили и измельчали до размера частиц, не более 1 мм. Навеску травы черноголовки крупноцветковой в количестве 5 г. экстрагировали в 50 мл 70 % этанола в течение 24 часов. Использовали 10% содержание экстракта относительно объема питательной среды.

В работе использовали препарат этопозид 20 мг/мл («Веро-фарм Эбаве» в растворе для инъекций) в концентрациях 800 и 8000 мкг/кг питательной среды. Обе концентрации характеризуются генотоксическими проявлениями [5]. Для оценки изменения формы крыла, особей *D. melanogaster* линии Oregon-R на стадии начала третьего личиночного возраста помещали на экспериментальные среды: 1. Контроль 2. 10% экстракт *P. grandiflora* 3. Этопозид 800 мкг/кг 4. Этопозид 8000 мкг/кг 5. 70% этиловый спирт в 10% концентрации 6. Этопозид 800 мкг/кг и 10% экстракт *P. grandiflora* совместно 7. Этопозид 8000 мкг/кг и 10% экстракт *P. grandiflora* совместно. Для введения тестируемых веществ использовали среду Альдерстона: 250 мл дистиллированной воды, 25 г глюкозы, 25 г дрожжей, 2 г агара.

Для использования крыльев отбирались особи *D. melanogaster*, выращенные на экспериментальных средах. Они распределялись по полу и фиксировались в 96% этиловом спирте. Каждая особь помещалась на предметное стекло, где с использованием препаровальных игл производилась диссекция крыльев. Крылья располагали в горизонтальном направлении и производили фотосъемку с приложенной миллиметровой линейкой. Изменение морфологии крыла определяли с использованием морфометрического анализа крыла по 24 показателям (18 линейных и 6 двумерных) (рисунок 1).

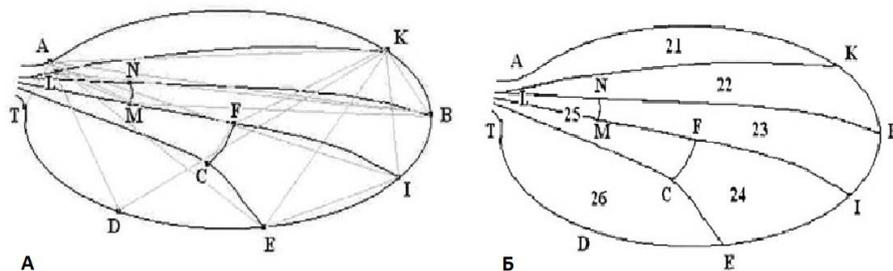


Рис. 1. Расположение точек и линейных (А) и двумерных параметров (Б) на схеме крыла дрозофилы.

Для измерения крыловых параметров использовали программу Universal Dekstop Ruler. Площади отдельных ячеек составляли группу двумерных параметров (рис.1 Б). Статистический анализ проводили с помощью программы StatSoft, Inc. (2007), version 8.0. При сравнении и анализе выборок использовали дискриминантный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценку изменчивости крыла по 18 линейным и 6 двумерным параметрам при применении этопозида в различных экспериментальных группах проводили с помощью морфометрического анализа крыловой пластинки. Также отметили, что при воздействии экстрактом совместно с этопозидом в концентрации 800 мкг/кг выборка более гетерогенна по линейным и двумерным крыловым параметрам, чем выборка крыльев особей, выращенных на питательной среде с внесением этопозида. При использовании более высокой концентрации этопозида 8000 мкг/кг совместно с протектором гетерогенность сохраняется только в отношении линейных параметров. В ходе анализа экспериментальных групп в отношении изменения формы крыла при воздействии этопозидом в концентрациях 800 и 8000 мкг/кг и контрольной выборки обнаружили, что изменению подвергаются анальная и внутренняя латеральная часть крыловой пластинки, изменения затрагивают следующие линейные параметры: АК, АТ, LM, KD. Относительно изменения площадей ячеек крыла в этих группах, то центральная часть крыла остается мало измененной, а именно не различаются ячейки 22 и 23. Использование экстракта совместно с этопозидом 800 мкг/кг приводит к изменению анальной, базальной и апикальной части крыловой пластинки, выражающееся в различающихся линейных параметрах: AD, AM, LM, KE, FC. При этом изменение двумерных параметров заключается в ячейках 22, 24, 25 и 26. При более высокой концентрации этопозида 8000 мкг/кг отдельно и совместно с протектором наблюдали наибольшее количество различающихся линейных параметров: АК, АВ, АЕ, АМ, LM, KD, которые затрагивают все области крыла, также изменению подвергаются все площади ячеек крыловой пластинки без исключения (рис.2).

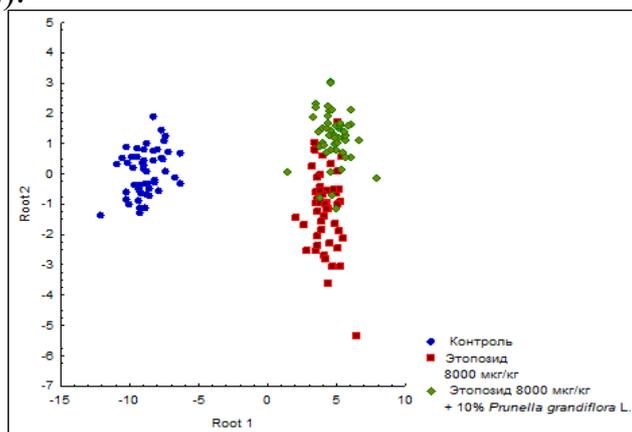


Рис. 2. Канонический анализ двумерных морфометрических показателей крыла экспериментальных выборок линии Oregon-R *D. melanogaster*

Нетрудно заметить, что во всех вариантах анализа всегда различается линейный параметр LM и площади ячеек 24, 25 и 26. LM располагается в области ячеек 25 и 26, поэтому эти три параметра являются наиболее чувствительными и являются своего рода маркерами изменчивости при воздействии этопозидом.

ОБСУЖДЕНИЕ

Определение наиболее переменных областей крыловой пластинки позволит связать пролиферативные процессы, происходящие в крыловом имагинальном диске и клеточную гибель с реализацией формы крыла. РКГ в крыловом имагинальном диске дрозофилы может наблюдаться в норме, например при мутациях: *vestigial*, *dpp* и т.д. [6]. Повышенная гетерогенность при использовании этопозида в концентрации 800 мкг/кг совместно с экстрактом свидетельствует о направлении изменения регулируемой клеточной гибели в сторону снижения, что в свою очередь позволяет предположить наличие антицитотоксического потенциала у используемого в работе экстракта *P. grandiflora*. Используя полученные маркерные области, наиболее чувствительные к воздействию данного противоопухолевого препарата можно определить какие области крылового имагинального диска задействованы в работе компенсаторных механизмов и поддержания целостной структуры крыловой пластинки.

ВЫВОДЫ

В ходе сравнительного анализа изменения крыла в экспериментальных группах, выращенных на питательной среде с этопозидом в концентрациях 800 и 8000 мкг/кг без протектора или совместно с ним определили, что при использовании противоопухолевого препарата переменность крыловых параметров снижается. Наибольшим изменения зарегистрировали при использовании этопозида в концентрации 8000 мкг/кг при сравнении контрольной группы, препарата без протектора и совместно с ним. Определили наиболее чувствительные параметры крыла, а именно LM (верхняя приторакальная часть крыла) и 24, 25 и 26 (нижняя часть крыла).

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Кузнецова Т.Ю., Демчук Е.В., Пак И.В. Влияние пестицидов на онтогенетическую изменчивость *Drosophila melanogaster* // Вестник Тюменского государственного университета. Экология и природопользование. 2009. №3. С. 248-254.
2. Корепанов С.В., Опенко Т.Г. Применение лекарственных растений с иммуномодулирующими свойствами в онкологии // Российский биотерапевтический журнал. 2012. №4. Т.11. С. 15-20.
3. Psotova J., Kolar M., Sousek J., Svagera Z. et al. Biological activities of *Prunella vulgaris* extract // *Phytotherapy Research*. 2003. V.17. I.9. p. 1082-1087.
4. Болотник Е.В., Алексеева Л.И. Динамика содержания розмариновой кислоты в *Prunella vulgaris* и *Prunella grandiflora* (Lamiaceae) на Среднем и Южном Урале // Растительные ресурсы. 2021. Т.57. №2. С. 168-175.
5. Магомбе Н., Антосюк О.Н., Болотник Е.В. Изучение протекторных свойств экстракта *Prunella grandiflora* L. относительно воздействия противоопухолевого препарата этопозид на примере *Drosophila melanogaster* // VIII Международная научно-практическая конференция молодых ученых: биофизиков, биотехнологов, молекулярных биологов и вирусологов – 2021. Наугоград Кольцово, 2021. С. 35-36.

6. Morata G., Shlevkov E., Perez-Garijo A. Mitotic signaling from apoptotic cells in *Drosophila* // development, Growth and Differentiation. 2011. V.53. I. 2. P. 168-176.

Сведения об авторах

А.М. Александров – ученик

Е.В. Болотник – кандидат биологических наук

Н. Магомбе – студент

О. Н. Антосюк – кандидат биологических наук

Information about the authors

A.M. Alexandrov - student

E.V. Bolotnik - Candidate of Sciences (Biology)

N. Magombe - student

O.N. Antosyuk - Candidate of Sciences (Biology)

УДК:615.065

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ ОДЫШКИ НА ФОНЕ ПРИЕМА ТИКАГРЕЛОРА В СХЕМЕ ДВОЙНОЙ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ

Анна Александровна Александровская¹, Мария Дмитриевна Орлова², Мария Андреевна Иванова³, Мария Александровна Гренадерова⁴

¹⁻⁴ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»

Минздрава России, Екатеринбург, Россия

² mariaorlova21874@gmail.com

Аннотация

Введение. Приведен клинический случай развития выраженной одышки на фоне применения тикагрелора в рамках двойной антитромбоцитарной терапии после перенесенного инфаркта миокарда и стентирования. Описано решение данной клинической ситуации в соответствии с рекомендациями по ведению пациентов, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST.

Цель исследования - предоставить клинический случай развития чувства нехватки воздуха и одышки на фоне приема тикагрелора и описать решение данной ситуации. **Материалы и методы.** Описан клинический случай развития выраженной одышки на фоне приема тикагрелора 90 мг 2 раза в сутки у пациента, перенесшего первичный инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST и стентирование передней межжелудочковой артерии. **Результаты.** В связи с дискомфортом и тревогой пациента терапевтом совместно с кардиологом было принято решение об отмене тикагрелора и замене его на клопидогрел 75 мг 1 раз в сутки. Через 7 дней пациент стал отмечать уменьшение выраженности чувства нехватки воздуха и одышки, через 14 дней данные симптомы исчезли.

Обсуждение. Одышка достаточно редкий побочный эффект. Однако иногда развитие данного симптома заставляет отменить прием тикагрелора. С учетом улучшения состояния пациента в данной клинической ситуации была оправдана отмена тикагрелора с последующей заменой на клопидогрел.

Выводы. Описанный клинический случай подтверждает вероятность развития