

Секция «Фундаментальная медицина»

**Влияние флавоноида куркумина на потенцирование цитотоксического эффекта гемцитабина (на примере рака поджелудочной железы)**

*Смирнов Александр Вячеславович*

*Студент*

*Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины, Москва, Россия*

*E-mail: al.v.smirnov88@gmail.com*

Рак поджелудочной железы – одно из самых агрессивных онкологических заболеваний: 5-летняя выживаемость не превышает 5%. Куркумин, вещество содержащееся в корнях растения *Curcuma longa*, показал эффективность и при этом низкую общую токсичность при раке поджелудочной железы в опытах *in vivo* и пилотных клинических исследованиях. Куркумин является мультитаргетным веществом из группы флавоноидов. Целью нашей работы было определение цитотоксического эффекта куркумина, применяемого совместно с гемцитабином - стандартным препаратом для лечения рака поджелудочной железы, а также изучение влияния куркумина и гемцитабина на гены множественной лекарственной устойчивости (МЛУ). Мы использовали две линии клеток рака поджелудочной железы – MiaPaca-2 и PANC-1. Цитотоксические свойства куркумина и гемцитабина оценивали при помощи метода МТТ-теста. Уровни мРНК генов множественной лекарственной устойчивости оценивали с помощью полуколичественной методики ОТ-ПЦР. В результате установлено, что гемцитабин в концентрации  $6,25 \times 10^{-7} \text{M}$  подавлял рост культур на 50% для линии PANC1 и 75% для линии MiaPaca2, дальнейшее увеличение дозы не приводило к уменьшению выживаемости клеток. Куркумин в концентрации  $5,63 \times 10^{-5} \text{M}$  подавлял рост культур клеток линии MiaPaca2 на 75%, дальнейшее увеличение дозы не приводило к уменьшению выживаемости клеток. Цитотоксический эффект куркумина на клетки линии PANC1 является дозозависимым и не превышает подавления роста культуры на 75% при воздействии максимальной использованной нами дозы  $10^{-4} \text{M}$ . При совместном воздействии куркумина и гемцитабина цитотоксический эффект усиливался, доходя до подавления роста культур более чем на 90% для линии MiaPaca2 и до 85% для линии PANC1. В клетках обеих линий выявлена экспрессия генов MRP1, MRP3, MRP5, ABCG2, YB-1, а экспрессия генов MDR1 и MRP2 выявлена не была. Куркумин не влиял на экспрессию генов MDR1, MRP1, MRP2, MRP3, YB-1, однако увеличивал экспрессию ABCG2 в клетках обеих линий. В клетках линии MiaPaca2 мы наблюдали снижение экспрессии гена MRP5 под воздействием куркумина через 72 часа инкубации. Гемцитабин не влиял на экспрессию генов MRP1, MRP2, MRP3, MRP5, ABCG2, YB-1 при 24, 48 и 72 часах инкубации, однако несколько увеличивал экспрессию гена MRP5 при 1 часе инкубации на обеих линиях и индуцировал экспрессию гена MDR1 на линии PANC1 через 48 и 72 часа инкубации. При совместном воздействии куркумина и гемцитабина (72 часа инкубации) наблюдалось снижение экспрессии генов MRP1, MRP3, MRP5 на линии MiaPaca2. Однако на линии PANC1 экспрессия этих генов не менялась. Полученные данные показывают, что клетки рака поджелудочной железы линий MiaPaca2 и PANC1 устойчивы к воздействию химиотерапевтического препарата гемцитабин, что может быть связано с повышением экспрессии генов МЛУ - MDR1 и MRP5. Куркумин - цитотоксичный агент

для клеток рака поджелудочной железы. Совместное воздействие гемцитабина и куркумина усиливает цитотоксический эффект, что может быть связано с уменьшением экспрессии генов МЛУ - MRP1, MRP3, MRP5.