

ОЦЕНКА ХИМИОУСТОЙЧИВОСТИ К ДОКСИРУБИЦИНУ И ИМАТИНИБУ КЛЕТОЧНЫХ ЛИНИЙ С АБЕРРАНТНОЙ ЭКСПРЕССИЕЙ КОРОТКОЙ ИЗОФОРМОЙ ГЕНА IKZF1

ASSESSMENT OF THE CHEMORESISTANCE TO DOXIRUBICIN AND IMATINIB IN CELL LINES WITH IKZF1 SHORT ISOFORM ABERRANT EXPRESSION

В. В. Юревич¹, О. С. Вшивкова², А. Н. Мелешко²

V. Yurevich¹, V. Vshyukova², A. Meleshko²

¹ Белорусский государственный университет, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,
7613060@bk.ru

² ГУ «РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии»,
г. Минск, Республика Беларусь

¹ Belarusian State University, ISEI BSU,

² Belarusian Research Centre for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology,
Minsk, Republic of Belarus

Известно, что абберации гена транскрипционного фактора IKZF1, в частности, внутригенные делеции, которые выражаются в абберантной экспрессии коротких изоформ белка, играют роль в патогенезе острых лейкозов (ОЛ). Существует гипотеза, что повышенное образование коротких изоформ IKZF1 в лейкозной клетке может приводить к повышению лекарственной резистентности ОЛ.

It is known that aberrations of the transcription factor gene IKZF1, in particular, intragenic deletions, which are expressed in the aberrant expression of short protein isoforms, play a role in the pathogenesis of acute leukemia (AL). There is a hypothesis that increased formation of short isoforms of IKZF1 in a leukemic cell may lead to an increase in the AL drug resistance.

Ключевые слова: химиорезистентность, острый лимфобластный лейкоз, Ikaros, IKZF1, альтернативный сплайсинг, гемобластозы, лейкозогенез, опухолевый супрессор, транскрипционный фактор.

Keywords: chemoresistance, acute lymphoblastic leukemia, Ikaros, IKZF1, alternative splicing, hemoblastosis, leukosogenesis, tumor suppressor, transcription factor.

Цель: оценить устойчивость к доксирубицину и иматинибу клеточных линий с абберантной экспрессией короткой изоформы гена IKZF1 (Ik6).

Материалы и методы. Культура нормальных и трансгенных клеточных линий K562 и Nalm-6, характеризующихся абберантной экспрессией короткой изоформы Ik6. Для оценки жизнеспособности клеток был использован метаболический тест с резазурином.

Результаты. Жизнеспособность K562 и Nalm-6 при воздействии иматиниба была в 2,8 и 1,9 раза выше в сравнении с трансгенными клетками, а при воздействии доксирубина – в 0,6 и 2,3 раза выше соответственно в сравнении с трансгенными клетками.

Вывод. Абберантная экспрессия короткой изоформы гена IKZF1 Ik6 является одним из факторов развития химиоустойчивости лейкозных клеток K562 и Nalm-6.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mullighan, C. G., Miller, C. B., Radtke, I. BCR-ABL1 lymphoblastic leukaemia is characterized by the deletion of Ikaros. *Nature* 2008;453(7191):110-4.
2. Вшивкова, О. С., Мелешко, А. Н. Роль транскрипционного фактора Ikaros в нормальном гемопоэзе и лейкозогенезе: биологические и клинические аспекты. *Успехи молекулярной онкологии*, т. 2. – №1. – 2015. – С. 13–26.
3. Caye A., Beldjord K., Mass-Malo K. et al. Breakpoint-specific multiplex polymerase chain reaction allows the detection of IKZF1 intragenic deletions and minimal residual disease monitoring in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2013;98(4):597-601
4. Tokunaga K., Yamaguchi S., Iwanaga E. et al. High frequency of IKZF1 genetic alterations in adult patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Haematol* 2013 Sep;91(3):201-8.
5. Meleshko, A. N., Movchan, L. V., Belevtsev, M. V., Savitskaja, T. V. Relative expression of different Ikaros isoforms in childhood acute leukemia. *Blood Cells Mol Dis* 2008;41(3):278-83.
6. Bernt, K. M., Hunger, S. P. Current Concepts in Pediatric Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *Front Oncol*. 2014; 4:54. doi: 10.3389/fonc.2014.00054.

7. Iacobucci I. et al. Expression of spliced oncogenic Ikaros isoforms in Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: implications for a new mechanism of resistance. *Blood* 2008;112(9):3847-55.

8. Fen Zhou. Ik6 expression provides a new strategy for the therapy of acute lymphoblastic leukemia. *Oncology Reports* 2014, doi: 10.3892/or.2014.2969.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ УСКОРИТЕЛЕЙ ВУЛКАНИЗАЦИИ ПРИ САНИТАРНО-ХИМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ ДЕТСКИХ ИГРУШЕК

DETERMINATION OF VULCANIZATION ACCELERATORS IN SANITARY-CHEMICAL ANALYSIS OF KIDS TOYS

А. В. Юхник, С. М. Лещев

A. Yukhnik, S. Leshev

*Белорусский государственный университет,
г. Минск, Республика Беларусь,
anett89@list.ru; les_l@tut.by
Belarusian State University, Minsk, Republic of Belarus*

Разработана методика одновременного определения альтакса, каптакса цимата, этилцимата, тиурама Д и тиурама Е в водных вытяжках, полученных в ходе выполнения санитарно-химических исследований детских игрушек методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Method of simultaneous determination of altax, captax, thimate, ethylthimate, thiuram D and thiuram E in aqueous extracts in the sanitary-chemical analysis of kids' toys by the high performance liquid chromatography was developed.

Ключевые слова: ускорители вулканизации, альтакс, каптакс, цимат, этилцимат, тиурам Д, тиурам Е, санитарно-химические исследования, детские игрушки, ВЭЖХ.

Keywords: vulcanization accelerators, altax, captax, thimate, ethylthimate, thiuram D, thiuram E, sanitary-chemical analysis, kids' toys, HPLC.

Ускорители вулканизации – соединения, вводимые в резиновую смесь для ускорения процесса вулканизации и повышения физико-механических свойств резин. Наиболее распространенными органическими ускорителями вулканизации являются альтакс (2,2-дитио-бис-бензтиазол), каптакс (2-меркаптобензтиазол), цимат (диметилдитиокарбамат цинка), этилцимат (диэтилдитиокарбамат цинка), тиурам Д (тетраметилтиурамдисульфид) и тиурам Е (тетраэтилтиурамдисульфид).

Согласно требованиям гигиенической безопасности, изложенным в Технических регламентах Таможенного союза ТР ТС 007/2011 и ТР ТС 008/2011, максимально допустимые количества миграции в водную среду каптакса и альтакса составляют 0,4 мг/л, тиурама Д, тиурама Е и этилцимата – 0,5 мг/л, цимата – 0,6 мг/л [1–2].

Разработка и внедрение высокочувствительной и селективной методики одновременного определения альтакса, каптакса, цимата, этилцимата, тиурама Д и тиурама Е в лабораторную практику позволит с высокой степенью достоверности контролировать детские изделия по показателю безопасности применения.

Цель исследования – разработать методику определения содержания альтакса, каптакса, цимата, этилцимата, тиурама Д и тиурама Е при совместном присутствии в водных вытяжках, полученных при санитарно-химическом анализе детских игрушек, методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Приготовление водных вытяжек для определения ускорителей вулканизации в детских игрушках проводили согласно СанПиН 2.4.7.14-34-2003 [3].

Разработанная методика основана на градиентном разделении альтакса, каптакса, цимата, этилцимата, тиурама Д и тиурама Е, извлеченных водой из объектов исследования, на колонке Waters XTerra MS C18 длиной 250 мм, внутренним диаметром 4,6 мм, зернением фазы 5 мкм при рабочих длинах волн детектора 265 нм и 320 нм. Времена удерживания составили для каптакса 3,6±0,2 мин, альтакса 10,3±0,2 мин, цимата 11,0±0,2 мин, этилцимата 15,5±0,2 мин, тиурама Д 9,0±0,2 мин, тиурама Е 12,9±0,2 мин.

Показано, что методика линейна в диапазоне 0,005–0,60 мкг/мл для каптакса и альтакса, 0,005–0,75 мкг/мл для тиурама Д и тиурама Е, 0,01–0,90 мкг/мл для цимата и этилцимата.

Методика была апробирована при исследованиях детских игрушек, производства акционерного общества «Чебоксарское производственное объединение им. В. И. Чапаева», Россия и унитарного предприятия «Радуга» ОАО «Актамир», Беларусь и воздушных шаров, производства «Ге Лан Иу Чжэцзян КО, ЛТД», Китай и «GE. MA.R.Srl», Италия.