

киллеров у больных обнаружил увеличение полугодовой и годичной выживаемости, а также безрецидивной выживаемости и среднего времени до прогрессирования по сравнению со статистическими показателями.

Заключение. Результаты работы доказывают отсутствие побочных эффектов и положительный эффект иммунотерапии. Метод сопроводительной иммунотерапии цитокин-индуцированными киллерами может способствовать снижению риска метастазирования и рецидива опухолевого роста. Показано, что наилучший результат достигается у пациентов с минимальной опухолевой массой, поэтому данный вид терапии должен применяться для лечения рецидивной болезни и профилактики рецидивов заболевания. Исследование показывает, что иммунотерапия цитокин-индуцированными киллерами является перспективным и эффективным методом лечения больных метастатической меланомой с плохим прогнозом.

К.Г. Абутнарица, О.В. Кеца, И.А. Шмарков

СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОХРОМА P450 В МИКРОСОМНОЙ ФРАКЦИИ КАРЦИНОМЫ ГЕРЕНА КРЫС В УСЛОВИЯХ ВВЕДЕНИЯ ω 3-ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

*Черновицкий национальный университет
им. Ю. Федьковича, Черновцы, Украина*

Введение. Одним из возможных механизмов антиканцерогенного действия ω 3-полиненасыщенных жирных кислот является их конверсия в эйкозаноиды, играющая важную роль в клеточном росте и дифференциации. Компоненты монооксигеназной системы катализируют превращение ω 3-полиненасыщенных жирных кислот в гидрокси-, дигидрокси- и эпоксипроизводные, которые прямо или опосредственно могут влиять на размножение и рост опухолевых клеток.

Цель исследования – определить содержание цитохрома P450 и скорость образования супероксидного радикала компонентами оксигеназной цепи монооксигеназной системы в микросомной фракции карциномы Герена крыс в условиях введения ω 3-полиненасыщенных жирных кислот.

Материалы и методы. В работе использовались самки беспородных крыс. Животных разделили на 2 группы: 1-ю составили крысы с трансплантированной карциномой Герена, 2-ю – крысы-опухоленосители, которым до (за 4 нед) и после трансплантации карциномы Герена вводили ω 3-полиненасыщенные жирные кислоты в дозе 120 мг/кг.

Результаты. Результаты проведенных исследований показали, что введение ω 3-полиненасыщенных жирных кислот до и после трансплантации опухоли приводит к снижению содержания цитохрома P450 в микросомной фракции карциномы Герена в латентной и логарифмической фазах онкогенеза по сравнению с показателями крыс-опухоленосителей. Следствием снижения содержания цитохрома P450 является повышение скорости его инактивации и перехода в неактивную форму – цитохром P420. Переход цитохрома P450 в P420 происходит в результате модификации SH-групп аминокислот, находящихся в активном центре. Неактивная форма P420 неустойчива и в присутствии кислорода быстро теряет гем, поэтому образование P420 является одним из этапов деградации цитохрома P450

в клетках карциномы Герена в условиях действия ω 3-полиненасыщенных жирных кислот. Снижение содержания цитохрома P450 может привести к отклонениям в монооксигеназном цикле. При этом не весь кислород будет вводиться в молекулу субстрата, часть его будет выделяться из тройного комплекса субстрат-цитохром P450-кислород в виде супероксидного радикала. Нами установлено, что снижение содержания цитохрома P450 происходит на фоне повышения генерации супероксидного радикала компонентами оксигеназной цепи монооксигеназной системы. Образованный супероксидный радикал инициирует процессы окислительной модификации белков и липидов мембран эндоплазматического ретикулаума.

Заключение. Введение ω 3-полиненасыщенных жирных кислот приводит к снижению содержания цитохрома P450 в микросомной фракции карциномы Герена, что сопровождается увеличением скорости его перехода в неактивную форму – цитохром P420 и генерацией супероксидного радикала. Одним из механизмов противоопухолевого действия ω 3-полиненасыщенных жирных кислот может быть их влияние на компоненты монооксигеназной системы, нарушение функционирования которых будет снижать резистентность опухолевых клеток к действию лекарственных препаратов.

Н.П. Акентьева, И.В. Выстороп, Д.В. Мищенко

ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ ЦИКЛИЧЕСКИХ ГИДРОКСАМОВЫХ КИСЛОТ, ИНГИБИТОРОВ ГИСТОНДЕАЦЕТИЛАЗЫ ФГБУН ИПХФ РАН, Черноголовка, Московская область

Введение. Фермент гистондеацетилаза является молекулярной мишенью последнего поколения противораковых препаратов, поскольку он играет важную роль в регуляции экспрессии генов, пролиферации раковых клеток, развитии опухолей. Ингибиторы гистондеацетилазы обладают высоким потенциалом в лечении онкологических заболеваний. Поэтому их разработка является весьма актуальной в настоящее время.

Цель исследования – синтезировать, идентифицировать молекулярную мишень и исследовать противоопухолевую активность 10 рацемических спироциклических гидроксамовых кислот (ЦГК) 1–10 (производные 1-гидрокси-1,4,8-триазаспиро[4.5]декан-2-она).

Материалы и методы. Для синтеза ЦГК использовали реакции циклоконденсации α -аминогидроксамовых кислот с замещенными γ -пиперидонами (триацетонамином и 1-метилпиперидоном-4). Ингибирование гистондеацетилазы под действием ЦГК оценивали методом флуоресцентного анализа. Анализ противоопухолевой активности ЦГК *in vivo* проводили методом комбинированной терапии с цисплатином и циклофосфаном на опухолях лейкемии P388 и лейкемии L1210.

Результаты. Впервые синтезированы и исследованы 10 рацемических спироциклических гидроксамовых кислот ЦГК 1–10 (производные 1-гидрокси-1,4,8-триазаспиро [4.5] декан-2-она). Впервые идентифицирована молекулярная мишень ЦГК 1–10 *in vitro*. С помощью метода флуоресцентного анализа показано, что добавление ЦГК 1–10 к лизатам клеток рака молочной железы (MDA – MB-231) вызывает

ингибирование от 55 до 92 % активности гистондеацетилазы. Уровень ингибирования является высоким даже по сравнению с трихостатином, известным ингибитором гистондеацетилазы. Проведенные *in vivo* исследования ЦГК 1–10 в комбинированной терапии с цисплатином и циклофосфаном на опухолях лейкемии P388 и лейкемии L1210 показали, что ЦГК обладают выраженной хемосенсибилизирующей противоопухолевой активностью, увеличивают продолжительность жизни животных в 1,5–2 раза. ЦГК 1–10 также проявляли антимагистатический эффект при полихимиотерапии меланомы B16.

Заключение. ЦГК являются потенциальными препаратами для лечения онкологических заболеваний.

А.И. Александрова, О.В. Кеца, И.А. Шмарак

ВЛИЯНИЕ ω 3-ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ НА ПРОЦЕССЫ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ФРАКЦИИ ПЕЧЕНИ КРЫС

С ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ КАРЦИНОМОЙ ГЕРЕНА

Черновицкий национальный университет им. Ю. Федьковича, Черновцы, Украина

Введение. Развитие опухоли в организме сопровождается интенсификацией свободнорадикальных процессов в субклеточных органеллах отдаленных органов. Интенсификация перекисного окисления липидов мембран митохондрий может привести к набуханию последних и, как следствие, к потере органеллами их основной функции – способности синтезировать аденозинтрифосфат. Полиненасыщенные жирные кислоты могут проявлять протекторное действие на мембраны митохондрий, поскольку являются их основными структурными компонентами. С другой стороны, ω 3-полиненасыщенные жирные кислоты служат источником для синтеза эйкозаноидов, влияющих на процессы клеточного деления и дифференциации, что делает их перспективными для использования в качестве профилактических средств в условиях онкогенеза.

Цель работы – изучение процессов перекисного окисления липидов в митохондриальной фракции печени крыс с трансплантированной карциномой Герена в условиях введения ω 3-полиненасыщенных жирных кислот.

Материалы и методы. Исследования проводили на самках белых беспородных крыс. Источником ω 3-полиненасыщенных жирных кислот служил рыбий жир, в состав которого входили 32 % эйкозапентаеновой кислоты и 24 % докозагексаеновой кислоты. Декапитацию животных проводили под легким эфирным наркозом на 7, 14 и 21-е сутки после трансплантации карциномы Герена, что для опухоленосителей соответствует латентной, логарифмической и стационарной стадиям онкогенеза.

Результаты. По мере роста в организме карциномы Герена в митохондриальной фракции печени крыс повышается уровень первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов с максимальными значениями в стационарную фазу онкогенеза, что приводит к набуханию митохондрий. Введение ω 3-полиненасыщенных жирных кислот приводит к снижению уровня продуктов перекисного окисления липидов в митохондриальной фракции печени крыс в логарифмическую фазу

онкогенеза, что, возможно, связано с модификацией состава жирных кислот фосфолипидов митохондриальных мембран, в то же время снижается интенсивность набухания митохондрий.

Заключение. Введение ω 3-полиненасыщенных жирных кислот до и после трансплантации карциномы Герена приводит к снижению интенсивности процессов перекисного окисления липидов в митохондриальной фракции печени крыс, что выражается в снижении уровня первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов в период интенсивного роста опухоли в организме. Таким образом, применение ω 3-полиненасыщенных жирных кислот в комбинации с противоопухолевыми препаратами может повысить противоопухолевый эффект последних и способствовать защите от процессов перекисного окисления липидов в мембранах митохондрий.

Е.Н. Александрова, Д.А. Церковский, Ю.П. Истомин

ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ С ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОМ ФОТОЛОН В КОМБИНАЦИИ С ЦИСПЛАТИНОМ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ *IN VITRO*

ГУ «РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова», агрогородок Лесной, Республика Беларусь

Введение. Одним из путей повышения эффективности фотодинамической терапии является ее комбинирование с методами, в основе которых лежат принципиально иные механизмы повреждения опухолевой клетки (химиотерапия).

Цель исследования – изучение противоопухолевой эффективности фотодинамической терапии с фотосенсибилизатором фотолон в комбинации с цисплатином (ЦП) в эксперименте на культуре клеток HeLa.

Материалы и методы. Монослойную культуру опухолевых клеток HeLa в логарифмической стадии роста инкубировали в течение 24 ч в питательной среде DMEM (РНПЦ ЭМ) с добавлением 10 % эмбриональной телячьей сыворотки и 50 мкг/мл гентамицина. После добавления ЦП (Цитоплатин-ЛЭНС, АО «ВЕРОФАРМ») в дозах 0,05; 0,1 и 0,2 мкг/мл флаконы с культурой клеток инкубировали в течение 24 ч в термостате при температуре 37 °С. Затем на 3 ч добавляли раствор фотосенсибилизатора фотолон (РУП «Белмедпрепараты», 1 мкг/мл). Фотооблучение осуществляли полупроводниковым лазером «УПЛ ФДТ» (ЛЕМТ, РБ, $\lambda = 661$ нм) в экспозиционной дозе 0,25 Дж/см². Спустя 21 ч монослой клеток диспергировали 0,02 % раствором Версена и проводили подсчет живых клеток в камере Горяева. С помощью регрессионного анализа данных определяли показатель торможения роста ЭК₅₀ – концентрацию ЦП, вызывающую торможение роста культуры опухолевых клеток на 50 % по сравнению с контролем. Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Origin Pro 7.0 и STATISTICA 8.0. Критический уровень значимости (*p*) принимался равным 0,05.

Результаты. Инкубация клеток с ЦП без фотолона и фотооблучения в течение 48 ч приводила к дозозависимому угнетению пролиферации: выживаемость клеток для ЦП в дозах 0,05, 0,1 и 0,2 мкг/мл составила 65, 54 и 48 %