

клеток в культуре в присутствии везида или флударабина в стандартных концентрациях.

Результаты. Клетки линии Саг-1 обладали фенотипом $CD5^-CD10^+CD19^+CD20^+CD23^+CD38^+CD43^+$, отличались значительной гетерогенностью цитоморфологических признаков. Число хромосом на метафазу колебалось от 22 до 55, модальное число хромосом 46 обнаруживали в 32 % клеток. На 100 митотических клеток полиплоидия составляла $8,7 \pm 2,0$ %; полиплоидные клетки были представлены три-, тетра- и пентаплоидами. Хроматидные аберрации встречались в 6 % метафаз. В клетках Саг-1 обнаружено присутствие ДНК ВЭБ на таком же уровне, как и в клетках Raji. Устойчивость к цитотоксическому действию флударабина фосфата и везида у клеток полученной перевиваемой линии была сопоставима с таковой у клеток линии Namalwa.

Заключение. Из мононуклеаров периферической крови больного с хроническим лимфопролиферативным заболеванием была получена новая линия Саг-1 лимфоидных клеток человека, содержащих геном ВЭБ, которая может быть использована как для изучения механизмов природной лекарственной устойчивости, так и для скрининга соединений с потенциальной противоопухолевой активностью.

*С.Д. Задолнинная, П. Штраух, А.А. Абдувалиев,
Ю.Ю. Ассессорова, В.П. Татарский*

ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СВОЙСТВА НОВОГО N-ДИХЛОРАМИННОГО КОМПЛЕКСА МЕДИ

Институт химии Университета Потсдама, Потсдам, Германия

Введение. Использование достижений в области химии, биофизики, фармакологии, иммунологии, клеточной и молекулярной онкологии позволяет оценить проблему химиотерапии опухолей и подойти к направленному синтезу биологически активных соединений. Одним из таких соединений явился комплекс $CuC_{13}H_{19}N_2O_3Cl_3$.

Цель исследования – изучение влияния противоопухолевого препарата на различные внутриклеточные процессы, которые в совокупности приводят в действие триггерные механизмы гибели патологических клеток.

Материалы и методы. Современными методами установлены строение, физико-химические свойства и спектр биологического действия нового комплекса. Исследования соединения *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo* в модельных системах, на культурах нормальных и опухолевых клеток, бактериях, животных-опухоленосителях с различными локализациями опухолевого процесса и онкологических больных с запущенными формами рака показали, что препарат является новым индивидуальным химическим соединением с высоким противоопухолевым и антиметастатическим действием.

Результаты. Полученный парамагнитный комплекс в зависимости от условий среды и клеточной мишени может проявлять активирующее действие (стимуляция аэробного дыхания), прооксидантное токсическое действие (окислительная дегградация нуклеиновых кислот) и антиоксидантные способности (тушение активных форм кислорода). Доказанными механизмами действия препарата на опухолевые клетки являются ингибирование гликолиза,

фрагментация ДНК и индукция апоптоза. Экспериментальными исследованиями установлены дополнительные свойства препарата: 1) накапливается преимущественно в опухолевой ткани, проявляя селективность действия; 2) нарушает процессы инвазии и адгезии опухолевых клеток и приводит к «капсулированию» опухоли; 3) являясь ловушкой для заряженных частиц, может эффективно использоваться как в сочетанном применении с радиотерапией, так и в качестве средства репарации пострадиационных лучевых поражений; 4) не вызывает резистентности, преодолевая лекарственную устойчивость организма; 5) не оказывает острого патологического влияния на функции печени и почек и не вызывает в органах и тканях специфических глубоких нарушений и длительных изменений в составе периферической крови.

Заключение. Новый противоопухолевый препарат может быть использован при лечении многих онкологических заболеваний (карцином, сарком, лейкозов, лимфом и т. д.).

С.А. Зайцев

ОЦЕНКА ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МОНОНУКЛЕАРНЫХ КЛЕТОК ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ *IN VITRO*

ООО «Диатек», Кольцово, Новосибирская область

Введение. Наблюдающийся в последние годы прогресс в снижении смертности от онкологических заболеваний связан как с разработкой новых высокоэффективных лекарственных средств, так и с организацией в развитых странах обширных скрининговых обследований для выявления онкологических заболеваний на ранних стадиях развития. Однако применяемые методы скрининга обладают рядом недостатков: отсутствие универсальных методов, недостаточные чувствительность и специфичность, дороговизна применяемых методик.

Цель исследования – разработка относительно недорогого универсального метода диагностики онкологических заболеваний на ранних стадиях развития с приемлемыми характеристиками чувствительности и специфичности.

Материалы и методы. Клеточная линия рака молочной железы MCF-7 получена из коллекции клеточных культур Института цитологии РАН (Санкт-Петербург). Клинический материал получен у 10 больных раком молочной железы, колоректальным раком и меланомой, находящихся в МБУЗ ГКБ № 1 (Новосибирск). Мононуклеарные клетки (МНК) выделяли стандартным методом из периферической крови пациентов на градиенте фикола. Индекс цитотоксичности (ИЦ) рассчитывали по выходу лактатдегидрогеназы при совместном культивировании МНК и MCF-7, измеренному согласно инструкции производителя (ЗАО «Вектор-Бест»).

Результаты. Установлено, что у пациентов с онкологическими заболеваниями на I и II стадиях среднее значение ИЦ составляет $45,6 \pm 7,3$ и достоверно превышает этот показатель у условно здоровых доноров – $5,6 \pm 1,5$. Чувствительность метода при этом составила 100 % (по 10 пациентам с 3 нозологиями). Специфичность теста (по ИЦ 250 условно здоровых доноров) составила 92 % по ложнопозитивным результатам 1-го рода (определялись по снижению ИЦ при последующих измерениях, в динамике) и свыше

99 % по ложнопозитивным результатам 2-го рода (истинно ложнопозитивным результатам) Причины, приводящие к появлению ложнопозитивных результатов 1-го рода, многообразны и связаны с возмущениями иммунной системы вследствие острых воспалительных (инфекционных) заболеваний, аллергических проявлений, острого стресса и ряда других факторов. Наблюдающееся различие в уровне ИЦ для больных и условно здоровых доноров, вероятно, связано с многократно отмечавшимся в литературе эффектом активации натуральных киллеров лимфогенактивированными киллерами, приводящим к значительному (в разы) увеличению их цитотоксического потенциала.

Заключение. Полученные результаты указывают на принципиальную возможность использования предложенного способа для диагностики онкологических заболеваний различной нозологии на ранних стадиях развития. Необходимы дальнейшие исследования на расширенном спектре нозологий на увеличенных выборках пациентов для определения реальной чувствительности метода.

А.А. Занина¹, Е.А. Саратовских², Б.Л. Психа², Н.А. Санина²
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НИТРОЗИЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ ЖЕЛЕЗА – ДОНОРОВ NO С ФОСФОНОПИРВИНОГРАДНОЙ КИСЛОТОЙ

¹Факультет фундаментальной физико-химической инженерии ФГАОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», Москва
²ФГБУН ИПХФ РАН, Черноголовка, Московская область

Введение. На основе нитрозильных комплексов железа – NO-доноров могут быть созданы потенциальные лекарственные препараты, обладающие способностью направленной доставки NO к биологическим мишеням. Известно, что NO инактивирует глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназу, блокируя этим гликолитический синтез аденозинтрифосфата и клеточное, митохондриальное дыхание. Поскольку раковые клетки обладают ускоренным темпом гликолиза по сравнению со здоровыми, для нахождения путей его торможения исследуют метаболизм фосфонопириновинной кислоты (ФЕП) и гликолитических ферментов. Установлено, что ФЕП является мощным ингибитором ферментов гексокиназы, фосфоглюкоизомеразы, фосфофруктокиназы и альдолазы.

Цель исследования – изучение реакционной способности потенциального лекарственного препарата онкологической направленности – тионитрозильного комплекса железа (ТНКЖ), донора монооксида азота, в отношении ФЕП.

Материалы и методы. Использовали ФЕП чистоты 99 % производства фирмы Sigma, без дополнительной очистки. Комплекс ТНКЖ общей формулы $Na_2 [Fe_2 (S_2O_3)_2 (NO)_4] \cdot 4H_2O$ синтезирован согласно методике Н.А. Саниной и соавт. [Координационная химия 2005;31(5):323]. В реакции использовали эквимольные (10^{-2} М) растворы ФЕП и ТНКЖ в бидистиллированной воде. Электронные спектры регистрировали на спектрофотометре Perkin Elmer UV-VIS Spectrometer Lambda EZ 210 (США). Инфракрасные спектры регистрировали на инфракрасном Фурье-спектрометре FT-IR ALPHA (4000–500 cm^{-1}) (Bruker, Германия). Измерения выполняли в водных растворах в капле между стеклами ZnSe при 20 °С на воздухе. Масс-спектры снима-

ли на жидкостном хромато-масс-спектрометре LCMS 20–20 (Shimadzu, Япония) без разделения на колонке. Тип ионизации – электроспрей. Масс-анализатор квадрупольный (Q). Диапазон измеряемых массовых чисел от 10 до 2000 m/z. Разрешение масс-анализатора – 0,6. Элюент – ацетонитрил/вода в соотношении 1:1.

Результаты. В системе протекают следующие процессы: 1) диссоциация ТНКЖ на 2 молекулы ДНИКтио; 2) молекула ДНИКтио взаимодействует с молекулой ФЕП с образованием [ФЕП-ДНИКтио], появляется промежуточный продукт – молекулярный ион с массовым числом 318 m/z. Далее от этого соединения отсоединяются поочередно группы NO и, наконец, $[SO_3]^-$. Образуется продукт реакции [S-Fe-ФЕП]; 3) ион $[O_3S-S-Fe]^-$, являющийся частью ДНИКтио и образовавшийся по мере диссоциации ТНКЖ, вступает во взаимодействие с ФЕП с образованием того же промежуточного продукта реакции $[O_3S-S-Fe-ФЕП]$, стабилизирующегося в виде [S-Fe-ФЕП].

Заключение. В результате реакции между ФЕП и ТНКЖ образуется новое соединение за счет образования связи железо–кислород. С помощью масс-спектрометрии установлены массы продуктов реакции. Предложены гипотетическая схема протекания реакции и строение образующихся продуктов реакции.

Н.А. Зефирова, И.В. Кузнецова, А.А. Алексеев, Г.А. Шипунов, Ю.А. Пикулина, Е.В. Нуриева, О.Н. Зефирова
АНАЛОГИ N-(7-АДАМАНТ-2-ИЛОКСИ-7-ОКСООКТАНОИЛ)-N-ДЕЗАЦЕТИЛКОЛХИЦИНА (ТУБУЛОКЛАСТИНА) С ВАРИАЦИЯМИ ЛИНКЕРА И КАРКАСНОЙ ГРУППИРОВКИ
 ФГАОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», Москва

Введение. Колхицин (алкалоид *Colchicum speciosum*) обладает высокой противоопухолевой активностью за счет взаимодействия с определенным доменом белка тубулина. Ранее авторами получено производное колхицина – N-(7-адамант-2-илокси-7-оксооктаноил)-N-дезацетилколхицин (тубулокластин), проявившее высокую цитотоксичность (концентрация полумаксимального ингибирования (IC_{50}) = 6–8 нМ) по отношению к различным типам опухолевых клеток и способное в низких дозах приводить к значимому и достоверному увеличению продолжительности жизни мышей с трансплантированным лимфолейкозом P388. В экспериментах *in vitro* была обнаружена способность тубулокластина и некоторых его аналогов вызывать образование кластеров тубулина уникальной морфологии.

Цель исследования – синтез новых аналогов тубулокластина с разнообразными вариациями линкера и адамантановой группировки, изучение их цитотоксичности и эффекта на микротубулярную сеть по отношению к клеткам карциномы легких человека A549.

Материалы и методы. Методом амидирования моноэфиров двухосновных кислот с замещенными каркасными или мостиковыми спиртами N-дезацетилколхицином (синтезированным в 3 стадии из колхицина) в присутствии N-этоксикарбонил-2-этокси-1,2-дигидрохинолина получена серия из 15 аналогов тубулокластина. Определение цитотоксичности проведено в стандартном колориметрическом тесте с 3-(4,5-диметилтиазолил-2)-2,5-дифенил-2Н-