

нимальной субтерапевтической дозе, а введением в комбинацию хемосенсибилизатора можно добиться повышения ее эффективности в предотвращении развития опухоли.

Цель исследования — изучение противоопухолевой и хемосенсибилизирующей активности полученных рацемических ЦГК на экспериментальных лекарственно-чувствительных опухолях мышей.

Материалы и методы. Противоопухолевую активность изучали на лимфолейкозе P388 мышей линии BDF1. Критерием эффективности лечения служило увеличение средней продолжительности жизни.

Результаты. Изучены 2 ряда ЦГК на основе аминокислот Gly, Ala, Val, Leu, содержащих тетраметилзамещенный или N-метилзамещенный спирооперидиновый фрагмент. Показано, что в каждом ряду ЦГК, содержащих односторонний спирооперидиновый фрагмент, наибольшую хемосенсибилизирующую активность при терапии лейкемии P388 проявляют кислоты валинового ряда. Это позволяет сделать вывод о том, что наличие объемной изопропиловой группы в имидазолидиновом цикле соединений ряда 1-гидрокси-1,4,8-триазаспиро[4.5]декан-2-она способствует значительному повышению их адьювантной способности на экспериментальной модели P388. ЦГК, полученные на основе 1-метилпиперидона-4, обладают меньшей острой токсичностью, чем кислоты, полученные на основе триацетонамина, и являются более эффективными хемосенсибилизаторами. Установлено, что изученные ЦГК не обладают прямым антиоксидантным действием в реакции с тиобарбитуровой кислотой, но, являясь хелаторами ионов железа, могут проявлять опосредованное влияние при окислительном стрессе и модулировать действие различных металлопротеаз, участвующих в канцерогенезе. Методом квантово-химических расчетов провели теоретический анализ влияния структуры исследуемых ЦГК на их хелатирующую способность, полученные данные были подтверждены в экспериментах *in vivo*.

Заключение. Использование ЦГК в комбинированной химиотерапии может стать одним из способов повышения эффективности и снижения токсичности известных цитостатиков.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант № 14-03-00687 А).

*Л.Ф. Морозова, Н.М. Сураева, О.С. Бутова,
М.А. Барышникова*

ПОЛУЧЕНИЕ И ИЗУЧЕНИЕ ХАРАКТЕРИСТИК КЛЕТКИ СУБКЛОНА МЕЛАНОМНОЙ ЛИНИИ ЧЕЛОВЕКА MEL 1B7 ПРИ КУЛЬТИВИРОВАНИИ В РОСТОВОЙ СРЕДЕ С НИЗКОЙ КОНЦЕНТРАЦИЕЙ ЭМБРИОНАЛЬНОЙ ТЕЛЯЧЬЕЙ СЫВОРОТКИ

ФГБУ «РОИЦ им. Н.Н. Блохина»

Минздрава России, Москва

Введение. Злокачественная опухоль представляет собой гетерогенную популяцию клеток на различных стадиях дифференцировки. Многообразие нарушений, происходящих в клетке в процессе опухолевой прогрессии, требует создания адекватной модели для исследования стадий онкогенеза. При культивировании клеток меланомной линии человека Mel 1b7 в ростовой среде со сниженным содержанием эмбриональной телячьей сыворотки

до 5 % нами были обнаружены 2 морфологически различные субпопуляции клеток.

Цель исследования — получение одного из субклонов клеток данной линии и оценка его морфологических, иммунологических и цитогенетических характеристик в целях создания новой клеточной модели для изучения опухолевой прогрессии.

Материалы и методы. Клетки меланомной линии Mel 1b7 адаптировали к росту в питательной среде RPMI-1640 с добавлением 5 % эмбриональной телячьей сыворотки в течение 3–5 пассажей. Затем клетки рассеивали с низкой плотностью в чашки Петри для получения колоний. Колонии из веретеновидных клеток извлекали и культивировали на протяжении длительного времени (до 60 пассажей) в такой же ростовой среде. Морфологические, иммунологические и цитогенетические исследования проводили на различных пассажах.

Результаты. Клетки субклона отличались морфологией от родительской популяции: имели значительно меньший размер, веретеновидную форму с длинными отростками, большим ядром, занимающим практически всю цитоплазму, и характеризовались интенсивным ростом. Иммунологические отличия проявлялись в уменьшении процента HLA-DR и CD54-положительных клеток, увеличением CD63 и появлением CD133-положительных клеток.

Заключение. Клетки субклона могут рассматриваться как модель для изучения опухолевой прогрессии.

*Н.Б. Морозова¹, Е.А. Плотникова¹, А.Д. Плутинская¹,
М.А. Грин², А.Ф. Миронов², Р.И. Якубовская¹*

ФОТОИНДУЦИРОВАННАЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ НА ОСНОВЕ ХЛОРОФИЛЛА А В СИСТЕМАХ *IN VITRO* И *IN VIVO*

¹МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ НМИРЦ

Минздрава России, Москва;

²ФГБОУ ВО МИРЭА, Москва

Введение. Известно, что на поверхности опухолевых клеток присутствуют рецепторы, распознающие все типы углеводов. Среди них особое место занимают галектины, представляющие собой белки семейства лектинов, специфичные к β-галактозидам. Их специфичность обусловлена наличием белков консервативного углеводов-узнающего домена. Поэтому β-галактозидные заместители способны улучшить направленную доставку фотосенсибилизаторов (ФС) путем связывания с галектинами на поверхности клетки.

Цель исследования — сравнительное изучение фотоиндуцированной активности триметилового эфира хлорина е6 и его производного с остатком галактозы в пирроле А в системах *in vitro* и *in vivo*, их биораспределения и накопления в опухолевой и окружающей тканях животных.

Материалы и методы. В качестве ФС использовали триметиловый эфир хлорина е6 (3MeChI) и конъюгат на его основе с остатком галактозы в пирроле А (3MeChI_gal). Изучение фотоиндуцированной активности проводили в системе *in vitro* относительно опухолевых клеток мышечной карциномы легкого Льюиса (Lewis lung carcinoma, LLC) в мультипараметрической системе. Биологически значимым эффектом считали ингибирование роста клеток в культуре

более чем на 50 %. В системе *in vivo* изучали распределение ФС в органах и тканях мышей с опухолью LLC. Фотодинамическую терапию (ФДТ) проводили на 7-й день роста опухоли LLC (светодиодный источник $\lambda_{\max} = 662 \pm 14$ нм). Противоопухолевый эффект оценивали по торможению роста опухоли (ТРО), увеличению продолжительности жизни (УПЖ) и критерию излеченности (КИ).

Результаты. Показано, что 3MeChI_{gal} эффективно накапливается в клетках культуры LLC и обладает более высокой фотоиндуцированной активностью по сравнению с 3MeChI (концентрация полумаксимального ингибирования составляла 25 ± 2 и 171 ± 4 нМ соответственно). При оценке биораспределения ФС *in vivo* отмечено, что оба соединения интенсивно накапливались в опухолевой ткани. Нормированная флуоресценция в опухоли LLC достигала максимальных значений для 3MeChI_{gal} в течение 5–15 мин, а для 3MeChI – в течение 15–60 мин и составляла $34,1 \pm 6,9$ и $18,4 \pm 0,7$ усл. ед. соответственно. Отмечена высокая флуоресцентная контрастность относительно окружающей ткани (кожа и мышца): $7,8 \pm 0,3$ и $3,6 \pm 0,2$ усл. ед. и $8,5 \pm 0,3$ и $4,2 \pm 0,2$ усл. ед. соответственно. 3MeChI и 3MeChI_{gal} показали высокую противоопухолевую активность в системе *in vivo* (100 % ТРО, 100 % УПЖ, 100 % КИ) при оптимальных режимах проведения ФДТ.

Заключение. Получен высокий противоопухолевый эффект в системах *in vitro* и *in vivo* для обоих соединений. Однако введение в хлоридный макроцикл углеводного фрагмента приводило к стремительному накоплению и выведению ФС, что создавало сложности при проведении сеанса ФДТ, а также к повреждению окружающих тканей, что не позволяет отнести его к перспективным ФС для ФДТ и делает нецелесообразным проведение такой модификации красителя.

В.А. Мумятова, А.А. Балакина, В.Д. Сень, А.А. Терентьев

ВЛИЯНИЕ АМИНОНИТРОКСИЛЬНОГО КОМПЛЕКСА ПЛАТИНЫ (IV) НА ИЗМЕНЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ

ФГБУН ИПХФ РАН, Черноголовка, Московская область

Введение. Известно, что действие многих противоопухолевых соединений сопровождается образованием и накоплением активных форм кислорода. Аминитроксильные радикалы являются антиоксидантами и способны улучшать свойства различных противоопухолевых соединений. В связи с этим актуальным является изучение влияния аминитроксильных радикалов и возможности их применения для смягчения побочных эффектов в составе противоопухолевых соединений.

Цель исследования – изучение функционирования антиоксидантной системы опухолевых клеток линии MCF-7 при действии аминитроксильного комплекса платины (IV).

Материалы и методы. Работа проводилась на опухолевой линии MCF-7 (аденокарцинома молочной железы человека). Выделение суммарной РНК проводили с использованием реагента ExtractRNA («Евроген») согласно методике производителя. Синтез первичной цепи кДНК проводили с помощью MMLV RT kit («Евроген») согласно методике производителя. Уровень экспрессии генов *SOD2*,

GPX1, *GSR*, *GSTT* и *TXN* определяли методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с помощью qPCRmix-HS SYBR («Евроген») согласно методике производителя. Программа амплификации стандартная. Аминитроксильный комплекс платины (IV) – BC-131 (ε-амин-d- (4-амино-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксил) – а, f-бис (пентаноато) – b, c-дихлороплатина (IV)) наносили в концентрации полумаксимального ингибирования с экспозицией от 2 до 12 ч с шагом в 2 ч. Опыты проводили в 3-кратной повторности.

Результаты. В ходе работы было определено влияние аминитроксильного комплекса платины (IV) на экспрессию гена маркера окислительного стресса *SOD2*. Установлено, что исследуемое соединение увеличивает экспрессию данного гена, что предполагает накопление перекиси водорода в опухолевых клетках и развитие окислительного стресса. Увеличение экспрессии генов *TXN* и *GSTT* обусловлено их важной ролью в клеточных редокс-зависимых процессах, защищающих от разрушительного действия активных форм кислорода. Следует отметить, что экспрессия генов *SOD2*, *TXN* и *GSTT* увеличивается синхронно к 12 ч. Глутатион играет важную роль в поддержании редокс-статуса клеток, в механизмах системы детоксикации, в регуляции клеточного цикла, экспрессии генов и развитии апоптоза, однако исследуемое соединение не вызывает изменений в системе глутатиона. Экспрессия гена *GPX1* при действии комплекса BC-131 незначительно выражена к 12 ч, в то время как экспрессия гена *GSR* не изменяется вовсе.

Заключение. Установлено, что действие аминитроксильного комплекса платины BC-131 в опухолевой линии MCF-7 вызывает активацию транскрипции генов *SOD2*, *TXN* и *GSTT*.

Р.Д. Мустафаев, Г.В. Тихов

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПЕРИТОНИТА

ФГБУ ГНЦ ЛМ ФМБА России, Москва

Введение. Широкое развитие фотодинамической терапии (ФДТ) и успешное внедрение методики в клиническую практику лечения воспалительных процессов разной локализации, а также наличие выраженного антибактериального эффекта, маловероятность развития резистентности и возможность локального использования без губительного воздействия на нормальную микрофлору организма позволяют, с нашей точки зрения, осуществить попытку изучения возможности применения метода ФДТ для лечения распространенного перитонита в эксперименте.

Цель исследования – оценить эффективность применения ФДТ при лечении разлитого перитонита.

Материалы и методы. Исследование выполнено на 68 крысах линии Вистар массой тела 200–250 г. Для создания модели острого распространенного калового перитонита применена модифицированная методика В.А. Лазаренко и соавт. с использованием профильтрованной 10 % каловой взвеси в дозе 0,5 мл на 100 г. После введения каловой взвеси в брюшную полость подопытным крысам на 3-и сутки у них развивалась клиническая картина острого перитони-