

вень практически не менялся ($5,2 \pm 3,0$ %). Также комбинация CQ и TMZ увеличивала количество белка LC3B (маркера уровня аутофагосом) по сравнению с контролем и препаратами в монорежиме. Ингибирование аутофагии за счет миРНК снижало токсическое действие на клетки ММ самого CQ. Аналогичные данные были получены при добавлении ингибитора образования аутофагосом LY-294002. Стоит отметить, что при коинкубации клеток с 2 ингибиторами одновременно отмечали увеличение цитотоксичности TMZ: выживаемость клеток ММ уменьшалась с 80 до 30 %. Таким образом, можно предположить, что аутофагия предохраняет клетки от темозоломидиндуцированной цитотоксичности.

Заключение. Полученные результаты демонстрируют, что CQ и LY-294002 ингибируют аутофагию в клетках ММ и способствуют увеличению их химиочувствительности к TMZ. Данные комбинации можно считать перспективными, требующими дальнейшего изучения, в том числе в опытах *in vivo*.

Работа поддержана грантом РФФ № 14-35-00107 от 17.09.2014.

*А.В. Савельева¹, Е.В. Кулигина¹, Е.Д. Чикова²,
В.В. Козлов³, В.А. Рихтер¹, Д.В. Семенов¹*

ТРАНСКРИПТОМ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ КОМПЛЕКСОВ ПЛАЗМЫ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА

¹ФГБУН ИХБФМ СО РАН, Новосибирск;

²ЦНМТ, Новосибирск;

³ГБУЗ НСО НОКОД, Новосибирск

Введение. Большинство клеток организма человека выделяют 3 основных типа внеклеточных циркулирующих комплексов: микровезикулы, экзосомы и свободные рибонуклеопротеиновые комплексы, каждый из которых несет характерный набор РНК, отличный от продуцирующих их клеток. РНК циркулирующих комплексов, высвободившиеся после интернализации, способны оказывать регуляторное воздействие на клетки-реципиенты, что указывает на их участие в процессах дистантного межклеточного взаимодействия и может быть использовано для оценки физиологического состояния организма. Большая часть исследований транскриптома циркулирующих комплексов посвящены изучению микроРНК в составе экзосом и проведены для секретома культивируемых клеток человека.

Цель исследования – описание всего многообразия форм РНК в составе микровезикул, экзосом и рибонуклеопротеиновых комплексов плазмы крови человека методом высокопроизводительного секвенирования.

Материалы и методы. Экзосомы, микровезикулы и свободные рибонуклеопротеиновые комплексы были получены путем последовательного центрифугирования образцов плазмы крови здоровых доноров и пациентов с раком легкого (плоскоклеточный рак легкого и аденокарцинома) при 16000 и 160000 g. Суммарная РНК полученных субфракций плазмы крови (осадков мембранных частиц и финального супернатанта) и форменных элементов крови была выделена с помощью реагента Trizol и проанализирована методом массового параллельного секвенирования на платформе SOLiD 5500xl. Данные обрабатывали с использованием программного обеспечения Bowtie/Cufflinks путем последовательного выравнивания полученных по-

следовательностей с последовательностями: митохондриальных транскриптов; транскрибируемых повторов человека; РНК человека из базы данных human RefSeq; генома человека версии hg19. Различия в представленности транскриптов в составе циркулирующих комплексов плазмы крови оценивали с помощью пакета программ Cuffdiff.

Результаты. Для каждой комплементарной ДНК библиотеки было получено ~ 14 млн экспериментальных последовательностей. Показано, что для мембранных частиц, осаждаемых при 160000 g, в сравнении с остальными субфракциями плазмы крови и клетками крови характерно обогащение фрагментами мРНК (такими как KRTAP10–5, TSHB, IK, PMP22, HOXB8, OR9Q2, UCHL3) и некодирующих РНК (RNU11, микроРНК). Для частиц, осаждаемых при 16000 g, показано повышенное содержание определенного набора форм микроРНК, малых ядрышковых РНК и vault РНК.

Заключение. В совокупности с данными литературы полученные результаты указывают на то, что исследованные типы циркулирующих комплексов плазмы крови человека отличаются не только определенным набором микроРНК, но и других классов РНК, представленных в клетке, что может быть использовано для разработки новых подходов к ранней диагностике и терапии заболеваний человека.

Работа поддержана грантом РФФИ № 16-04-01457.

*Н.С. Сапрыкина¹, М.А. Барышникова¹, В.П. Краснов²,
В.М. Бухман¹, А.Ю. Барышников¹*

ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ ОРМУСТИНА НА РАЗВИВШИХСЯ ПЕРЕВИВАЕМЫХ ОПУХОЛЯХ МЫШЕЙ

¹ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва;

²ФГБУН «ИОС им. И.Я. Постовского УрО РАН»,

Екатеринбург

Введение. Значительная доля онкологических пациентов – больные с распространенными формами опухолевого процесса, поэтому актуально расширение арсенала эффективных при таких стадиях заболевания средств химиотерапии. В ИОС им. И.Я. Постовского (УрО РАН, Екатеринбург) синтезировано новое соединение алкилнитрозокарбамоил, производное аминокислоты L-орнитина – Ормустин. В лаборатории разработки лекарственных форм НИИ ЭДиТО РОНЦ им. Н.Н. Блохина создана лекарственная форма «Ормустин, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 125 мг».

Цель исследования – оценить влияние нового потенциального противоопухолевого препарата из класса нитрозомочевин Ормустина на рост развившихся перевиваемых опухолей мышей.

Материалы и методы. Противоопухолевое действие Ормустина изучали на мышцах гибридах BDF1 (C57Bl/6*DBA/2) с подкожно привитыми опухолями различного гистогенеза: меланомой В16, меланомой В16 сублинии F10 (В16-F10), меланомой Клаудмана (М3), эпидермоидной карциномой легкого Льюис (LLC), раком легкого РЛ-67. При достижении среднего объема подкожного опухолевого узла (V_{cp}) ≈ 1000 – 2000 мм³ (7–12-е сутки опыта) мышам вводили однократно внутривенно Ормустин в дозах 100–150 мг/кг.