

*А.О. Соловьева, Т.Н. Позмогова, А.А. Красильникова,
Ю.А. Воротников, А.Ф. Повещенко, М.А. Шестопалов*
**НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВНЫЕ АГЕНТЫ
ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ
И ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ДИАГНОСТИКИ
НА ОСНОВЕ КЛАСТЕРНЫХ КОМПЛЕКСОВ
МЕТАЛЛОВ**

ФГБНУ НИИКЭЛ, Новосибирск

Введение. Одними из ключевых свойств октаэдрических кластерных комплексов молибдена являются генерация синглетного кислорода, рентгеноконтрастность и люминесценция в красной области спектра, что делает их чрезвычайно интересными для использования в фотодинамической терапии и биовизуализации. Однако такие комплексы неустойчивы в воде и физиологических жидкостях. Поэтому мы заключили их в кремниевые наночастицы. Синтезированные кремниевые наночастицы состава $\{Mo_6I_8\}@SiO_2$ имеют хорошую растворимость, интенсивную люминесценцию, фотостабильность и низкую скорость выхода из клеток по сравнению с отдельными молекулами вещества. Основным фактором, определяющим эффективность $\{Mo_6I_8\}@SiO_2$ в качестве диагностического и фотодинамического агента, является способность вещества быстро проникать в опухолевые клетки и медленно выходить из них.

Цель исследования — определить цитотоксичность, кинетику клеточного проникновения и выведения веществ из клеток, оценить их внутриклеточное распределение.

Материалы и методы. В работе использовали клеточную линию Нер-2. Цитотоксичность исследуемых веществ определяли с помощью МТТ-теста. Кинетику накопления и выведения препаратов из клеток определяли с помощью проточной цитофлуориметрии. Внутриклеточная локализация была оценена посредством трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ).

Результаты. Нами было показано, что $\{Mo_6I_8\}@SiO_2$ в концентрации от 1,5 до 1500 мкг/мл не оказывали значительного влияния на жизнеспособность и пролиферативную активность клеток. Максимальное накопление препарата в клетках наблюдается через 2 ч инкубации клеток с препаратом. Также была исследована скорость выведения препарата из клеток. Было определено, что препарат активно выходит из клеток в течение первых 2 ч, однако интенсивность флуоресценции клеток в течение последующих 24 ч остается на высоком уровне. С помощью ТЭМ нами было показано, что $\{Mo_6I_8\}@SiO_2$ локализуются в цитоплазме как в виде эндосомо-подобных структур, так и виде отдельных наночастиц. Эти данные свидетельствуют о том, что наночастицы проникают в клетки посредством эндоцитоза и способны выходить из внутриклеточных эндосом. Выход из эндосом является ключевым механизмом эффективности наночастиц в качестве фотосенсибилизаторов, поскольку достигается близость препарата к внутриклеточным органеллам.

Заключение. Таким образом, $\{Mo_6I_8\}@SiO_2$ имеют низкую токсичность, высокую степень внутриклеточного проникновения и низкую скорость выхода из клеток, а также обладают способностью выхода из эндосом. Благодаря вышеописанным свойствам данные соединения являются

перспективными агентами для фотодинамической терапии и флуоресцентной диагностики.

Работа поддержана грантом РФФИ (№ 16-34-00542).

*И.В. Сорокина, Н.А. Жукова,
Т.Г. Толстикова, С.А. Попов, Э.Э. Шульц*
**БЕТАМИД – СРЕДСТВО С ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ
АКТИВНОСТЬЮ, СНИЖАЮЩЕЕ ГЕПАТО-
И НЕФРОТОКСИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ
ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ**
*ФГБУН «НИОХ им. Н.Н. Ворожцова СО РАН»,
Новосибирск*

Введение. Растительные метаболиты тритерпеноидного типа являются естественными модуляторами сигнальных сетей клеток, что обеспечивает их высокую биологическую активность, в том числе противоопухолевую, антиметастатическую, противовирусную, противовоспалительную, антиоксидантную. В результате химической модификации тритерпеноида бетулина, выделенного из коры березы, в НИОХ им. Н.Н. Ворожцова СО РАН был получен амид бетулоновой кислоты — Бетамид.

Цель исследования — экспериментальное изучение влияния Бетамида на токсические эффекты цитостатических препаратов в тканях печени и почек здоровых крыс и мышей-опухоленосителей, а также на противоопухолевую и антиметастатическую эффективность полихимиотерапии (ПХТ).

Материалы и методы. Эксперименты проводили на крысах линии Вистар, а также на мышах линий C57Bl/6j и CBA, которым перевивали соответственно карциному легких Льюис (LLC) и злокачественную лимфому, резистентную к циклофосфану (RLS). Животным однократно проводили ПХТ по схеме СНОР (парентеральное введение циклофосфана, доксорубина, винкристина, преднизолона), а затем вводили Бетамид в курсовом режиме (8–14 дней по 50 мг/кг/сут). В конце опыта выполняли гистологическое исследование печени и почек, посредством морфометрического анализа с использованием метода светооптической микроскопии. У мышей также определяли влияние агента на динамику роста первичного узла и диссеминацию.

Результаты. Введение Бетамида на фоне ПХТ снижает в печени животных количество некротизированных гепатоцитов (на 40 % у крыс, на 50–60 % у мышей), уменьшает степень дистрофии, повышает объемную плотность синусоидов, снижает холестаз, увеличивает количество двуядерных клеток и внутриклеточные запасы гликогена. Количество метастазов в печени снижается на 30–40 %. В почках также отмечено существенное снижение плотности некрозов (на 60–80 %) и нефроцитов с тяжелыми формами дистрофии, уменьшение альтеративных изменений, увеличение просвета проксимальных канальцев (на 50–70 %). Бетамид усиливает на 20–30 % ингибиторный эффект ПХТ на рост первичного узла опухоли и увеличивает ее антиметастатическое действие в тканях печени и легких. В режиме изолированного введения (без ПХТ) Бетамид задерживает рост трансплантатов на 20–35 %, а также снижает количество метастатических узлов на 50–70 % в легких и на 40–50 % в печени. Показано, что протекторный эффект Бетамида связан с индукцией цитопротекторного