

Заключение. В настоящее время имеются неоспоримые доказательства эффективности ФДТ при лечении местнораспространенного рака кожи. Достоинства ФДТ проявляются при лечении рака кожи на лице и других открытых участках тела, так как наряду с высоким процентом излечений ФДТ выгодно отличается от традиционных методов хорошими косметическими результатами, что оказывается бесценным фактором при локализации опухоли на лице, особенно у женщин. Наряду с онкологией ФДТ все шире применяется в стоматологии и косметологии. Этому способствует тот факт, что в процессе терапии не разрушается коллагеновый каркас тканей, а наоборот, усиливается синтез коллагена, обеспечивающий восстановление целостности кожи преимущественно не путем рубцевания, а путем репарации местных тканей, что и дает возможность наряду с ликвидацией патологического очага получить хороший косметический эффект.

Т.С. Ступина, Н.А. Санина, А.А. Терентьев

ВЛИЯНИЕ НИТРОЗИЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ ЖЕЛЕЗА НА ТРАНСКРИПЦИОННЫЙ ФАКТОР NF-κB *ФГБУН ИППХ РАН, Черноголовка, Московская область*

Введение. Транскрипционный фактор NF-κB является регулятором таких важных клеточных процессов, как клеточный цикл, клеточный ответ на различные стимулы, а также участвует в повышении жизнеспособности и усилении пролиферации клеток, что связано с его ролью в развитии опухолей, поэтому он рассматривается в качестве молекулярной мишени для противоопухолевых препаратов. Известно, что одним из регуляторов NF-κB является монооксид азота, который также является молекулой, выполняющей множество функций в клетке. В связи с этим большой интерес в качестве потенциальных противоопухолевых препаратов вызывают доноры оксида азота.

Цель исследования – изучение цитотоксичности спонтанных доноров оксида азота нитрозильных комплексов железа (НКЖ), а также их влияние на транскрипционный фактор NF-κB.

Материалы и методы. В работе изучались цитотоксические свойства НКЖ, содержащих в качестве лигандов фенилтиил (Ph), 2-амино-фенилтиил (2AmPh) и 4-амино-фенилтиил (4AmPh). Исследования проводились на опухолевых клетках M-HeLa (Институт цитологии РАН). Для определения цитотоксичности исследуемых комплексов был использован метод МТТ-окрашивания. Оценка ДНК-связывающей активности проводилась методом торможения в геле с использованием олигонуклеотида, содержащего консенсусную последовательность для связывания белка NF-κB.

Результаты. В ходе работы были получены данные по цитотоксичности исследуемых комплексов, а также цитотоксичности их лигандов (тиофенол, 2-амино-тиофенол и 4-амино-тиофенол (4-Ам-ТФ)). Доказано, что цитотоксичность комплексов Ph и 2-AmPh примерно в 2 раза превышает цитотоксичность их лигандов, что дает возможность говорить о значительном вкладе лигандов в цитотоксичность комплексов. Доза IC₅₀ комплекса 4-AmPh в 4 раза меньше дозы IC₅₀ 4-АмТФ, что может свидетельствовать о вкладе в токсичность комплекса, выделяемого комплек-

сом оксида азота. Были построены профили клеточного цикла клеток M-HeLa в контроле и при действии исследуемых комплексов в дозе IC₅₀ в течении 24 ч. Из результатов видно, что все исследуемые комплексы являются цитотоксичными и вызывают гибель клеток. Дальнейшим этапом работы было изучение ядерной транслокации белка NF-κB. Нами были получены данные о накоплении белка NF-κB в ядрах. В ходе исследования было установлено, что данные комплексы незначительно влияют на ДНК-связывающую активность.

Заключение. В ходе выполнения работы нами было обнаружено, что исследуемые комплексы обладают средней цитотоксичностью и вызывают гибель клеток HeLa. Были определены дозы IC₅₀ для исследуемых НКЖ. Доказано, что НКЖ вызывают накопление транскрипционного фактора NF-κB в ядрах, оценено влияние НКЖ на его ДНК-связывающую активность.

Д.В. Табаков, Т.Н. Заботина, А.А. Борунова,

О.В. Короткова, З.Г. Кадагидзе

ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ПОПУЛЯЦИЙ НК- И НКТ-ЛИМФОЦИТОВ У ЗДОРОВЫХ ДОНОРОВ

ФГБУ «РОИЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Введение. Для НК-клеток не существует специфического антигена, как Т- или В-клеточные рецепторы, и их принято оценивать по комбинации антигенов CD16 и CD56. CD16 – низкоаффинный рецептор к Fc-фрагменту иммуноглобулина G, CD56 – гликопротеиновый рецептор, принимающий участие в межклеточной адгезии. В норме количество НК-клеток составляет 10–25 % от общего числа лимфоцитов. Для их определения принято использовать тест-систему CD3-FITC/CD16&CD56-PE, что позволяет одновременно дифференцировать их от Т-лимфоцитов и субпопуляции НКТ-клеток, несущей признаки обеих популяций.

Цель исследования – оценить гетерогенность популяций НК- и НКТ-клеток, обусловленную различной экспрессией CD16 и CD56 в периферической крови (ПК) здоровых доноров.

Материалы и методы. Проведено исследование фенотипа лимфоцитов ПК 30 здоровых доноров методом проточной цитометрии с помощью двухлазерного проточного цитометра аналитического типа FACSCalibur с применением пакета программного обеспечения сбора и анализа данных CELLQuest (BD Biosciences). В работе были использованы антитела к антигенам: CD45-FITC, CD3-FITC, CD56-PE, CD16-PE-Cy5, CD16⁺56⁻PE (Beckman Coulter).

Результаты. В ПК здоровых доноров субпопуляция НК-лимфоцитов (CD3⁻CD16⁺&CD56⁺) составила 18,0 ± 11,3 %. При анализе экспрессии антигенов CD16 и CD56 на поверхности НК-клеток оказалось, что количество CD3⁻CD56⁺-клеток составляет 16,2 ± 8,1 %, что совпадает со значением CD3⁻CD16⁺&CD56⁺-клеток, а количество CD3⁻CD16⁺ меньше (11,0 ± 6,7 %). Было выявлено, что основную массу НК-клеток составляют CD56⁺lowCD16⁺low-лимфоциты (52,3 ± 19,9 % из CD45⁺CD3⁻-лимфоцитов), а CD56⁻CD16⁺-клетки – 1,7 ± 0,9 %. Субпопуляции с фенотипом CD56⁺CD16⁻ и CD56⁺lowCD16⁺hi составили менее 1 %. При анализе популяции CD3⁺-лимфоцитов коли-

чество CD3⁺CD16⁺CD56⁻-клеток было $7,1 \pm 5,1$ %, в то время как CD3⁺CD56⁻- и CD3⁺CD16⁺-клеток было значительно меньше ($4,3 \pm 3,0$ % и $3,1 \pm 2,9$ % соответственно). Основную массу NKT-клеток составляют CD56⁺CD16⁻-лимфоциты ($5,5 \pm 3,7$ % из CD45⁺CD3⁺-клеток), реже встречаются клетки с фенотипом CD56⁻CD16⁺ и CD56⁺CD16⁺ ($3,0 \pm 4,2$ % и $0,7 \pm 0,6$ % соответственно).

Заключение. В структуре популяций NK- и NKT-клеток присутствует несколько субпопуляций лимфоцитов, отличающихся по экспрессии антигенов CD16 и CD56. Для NK-клеток наиболее характерны субпопуляции CD56⁺lowCD16⁺low⁻, CD56⁻CD16⁺-лимфоцитов и 2 минорные субпопуляции CD56⁺lowCD16⁺hi и CD56⁺CD16⁻. Популяция NKT-клеток представлена в основном субпопуляциями CD56⁺CD16⁻, CD56⁻CD16⁺- и CD56⁺CD16⁺-клеток.

А.В. Таллерова, О.С. Кузнецова

ВЛИЯНИЕ ЛАДАСТЕНА НА РОСТ КАРЦИНОМЫ ЛЕГКИХ ЛЬЮИС У МЫШЕЙ

ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», Москва

Введение. Современная интенсивная противоопухолевая химиотерапия сопровождается многочисленными побочными эффектами. В связи с этим одной из важнейших проблем экспериментальной и клинической фармакологии является разработка новых фармакотерапевтических подходов к снижению токсичности и повышению терапевтической эффективности лекарственного метода лечения злокачественных опухолей. В настоящее время определено место антиоксидантов в профилактике как опухолевых заболеваний, так и осложнений цитостатической терапии. В НИИ фармакологии им. В.В. Закусова разработан анксиолитический препарат Ладастен (N-(2-адамантил)-N-(2-п-бромфенил)амин), сочетающий антирадикальную и иммунофармакологическую активности.

Цель исследования – оценить влияние Ладастена на рост опухоли карциномы легкого Льюис (Lewis lung carcinoma, LLC) у мышей линии C57Bl/6.

Материалы и методы. В качестве экспериментальной модели злокачественного роста была использована эпидермоидная LLC, штаммы опухолевых клеток получены из банка клеточных культур НИИ ЭДнТО РОНЦ им. Н.Н. Блохина. Взвесь опухолевых клеток LLC имплантировали мышам подкожно в область подмышечной впадины по 50 мг в 0,5 мл раствора Хэнкса на 1 мышь. Животных рандомизировали в следующие группы: 1-я – группа активного контроля (LLC), в которой обработку производили 1 % суспензией крахмала, 2-я – Ладастен в дозе 30 мг/кг. Введение препарата начинали через 48 ч после инокуляции опухоли и продолжали в течение 7 дней. На 9-е сутки развития LLC через 24 ч после окончания введения крахмала и Ладастена мышам измеряли объем опухоли метрически и вычисляли процент торможения роста опухоли (ТРО). Статистическую обработку данных проводили по непарному t-критерию Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. При введении Ладастена в течение 7 дней в дозе 30 мг/кг у мышей-опухоленосителей наблюдали ТРО на 60,7 % ($1025,5 \pm 106,1$ мм³) по сравнению с контрольной группой ($2611,5 \pm 216,5$ мм³).

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что применение Ладастена безопасно при развитии опухоли, и монотерапия препаратом вызывает выраженное ТРО, что определяет перспективы исследования Ладастена при комбинированном применении в химиотерапии.

П.А. Тараканов¹, А.О. Симаков², М.Е. Неганова¹,

Е.Н. Тараканова¹, Д.В. Мищенко³

5,7-БИС(СТИРИЛ)-1,4-ДИАЗЕПИНОПОРФИРАЗИНЫ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРЫ: СИНТЕЗ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И ФОТОФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

¹ИФВ РАН, Черноголовка, Московская область;

²Центр теоретической и компьютерной химии, Осло, Норвегия;

³ИПХФ РАН, Черноголовка, Московская область

Введение. Полусинтетические фотосенсибилизаторы (ФС) тетрапиррольного типа благодаря своей биосовместимости и высоким фотофизическим характеристикам на сегодняшний день лидируют среди ФС, прошедших клинические испытания. Однако ввиду сложности и нестабильности их структуры поиск синтетических аналогов тетрапиррольных макроциклов является актуальным направлением в химии макрогетероциклических соединений. К основным недостаткам синтетических ФС относят низкую биосовместимость и отсутствие доступного разнообразия. Одним из перспективных направлений решения данной проблемы является синтез новых гетероциклических аналогов фталоцианина.

Цель исследования – синтез тетрапиррольных макроциклов, содержащих 5,7-бис(стирил)-1,4-дiazепиновые гетероциклы. Исследование физико-химических и фотофизических свойств полученных соединений, а также оценка их перспективности в качестве ФС для фотодинамической терапии.

Материалы и методы. Очистку соединений проводили с помощью гелепроникающей хроматографии. Строение полученных соединений подтверждено методами ЭСП, инфракрасного (ИК) излучения, 1D- и 2D-ядерной магнитно-резонансной спектроскопии и MALDI-TOF масс-спектрометрии. Квантовые выходы флуоресценции и генерации синглетного кислорода определены методом сравнения со стандартом (PcZn). Теоретический анализ механизма фотосенсибилизации в рамках модели диаграммы Яблонского проводили на основе квантово-химических расчетов методом теории функционала плотности (DFT), используя программный пакет ORCA 3.0.3.

Результаты. Разработаны методы синтеза новых макрогетероциклов, содержащих 1,4-дiazепиновые гетероциклы как симметричного (A4-типа), так и низкосимметричного строения (A3B-типа). В рамках полученной серии структурных аналогов 5,7-бис(стирил)-1,4-дiazепинопорфиразинов удалось установить взаимосвязь структура – свойство, что открывает эффективные пути управления физико-химическими и фотофизическими свойствами данного класса соединений для решения как терапевтических, так и диагностических задач.

Заключение. Интенсивное поглощение в ближнем ИК-диапазоне (более 700 нм), высокие квантовые выходы син-