

цита является стимуляция аденозином образования 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ), облегчающего доставку кислорода в ткани. Контроль за внутрисосудистыми уровнями аденозина и его клеточными эффектами осуществляет аденозиндеаминаза (АДА) — фермент его деградации.

Цель исследования — установить особенности активности ГПО, АДА, содержание 2,3-ДФГ в эритроцитах пациентов с распространенными формами рака различных локализаций.

Материалы и методы. Исследования проводили в эритроцитах крови 28 пациентов раком легких (РЛ), 16 — раком желудка (РЖ), 22 — раком кишечника (РК) T3-4NxM0 стадий до начала адьювантной ХТ. Контроль — 25 человек того же возраста. Спектрофотометрически определяли активность ГПО (по изменению уровней восстановленного глутатиона), АДА (по снижению оптической плотности аденозина), содержание 2,3-ДФГ.

Результаты. По активности ГПО группы пациентов были неоднородны. У 4 пациентов РЛ (14 %), 3 пациентов РЖ (19 %) и 4 — РК (18 %) (всего 11 пациентов, 17 % из общей выборки) ГПО эритроцитов не отличалась от контроля (соответственно $5,30 \pm 0,87$) и $(6,53 \pm 1,13)$ нмоль/мин·мг). У остальных выявлено достоверное снижение активности ГПО эритроцитов ($p < 0,01$), составившей при РЛ $(1,34 \pm 0,77)$ нмоль/мин·мг, при РЖ и РК — $(1,66 \pm 1,20)$ и $(1,73 \pm 1,18)$ нмоль/мин·мг. Параллельно установлено достоверное снижение активности АДА ($p < 0,05$). При РЛ $(93,36 \pm 34,10)$ нмоль/мин·мг (контроль — $(170,64 \pm 24,80)$ нмоль/мин·мг), при РЖ и РК — $(85,32 \pm 35,09)$ и $(128,78 \pm 34,89)$ нмоль/мин·мг. При этом в эритроцитах с дисметаболическими нарушениями регистрировали повышение уровней продукции 2,3-ДФГ ($11,98 \pm 3,16$ по сравнению с контролем $(5,23 \pm 2,22)$ мкмоль/мл, $p < 0,05$). Установленные нарушения метаболизма эритроцитов у пациентов с раком различных локализаций распространенных стадий, вероятно, универсальные. Они указывают на дисфункцию антиоксидантов и избыток H_2O_2 , что ведет к окислению гемоглобина. Также на напряженность транспорта газов указывает низкая активность АДА, способствующая сохранению уровней аденозина и повышенное образование 2,3-ДФГ.

Заключение. Активность ГПО и АДА — маркеры дисфункции эритроцитов еще на доанемическом этапе.

*А.А. Балакина¹, К.С. Пещерова², Т.С. Ступина¹,
А.Б. Корнев¹, И.А. Якушев³, И.П. Столяров³,
А.А. Терентьев¹*

ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМОВ ЦИТОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ КАРБОКСИЛАТНЫХ КОМПЛЕКСОВ ПАЛЛАДИЯ С ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИМИ АЗОТСОДЕРЖАЩИМИ ЛИГАНДАМИ

¹ФГБУН Институт проблем химической физики РАН, Черноголовка, Московская область, Россия;

²ФГБОУ ВО «Ивановский государственный университет», Иваново, Россия;

³ФГБУН Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, Москва, Россия

Введение. Несмотря на бурное развитие и внедрение в клинику множества современных физических, нанотех-

нологических, иммунологических и других подходов для борьбы с онкологическими заболеваниями, химиотерапевтические средства, в том числе на основе металлокомплексных соединений, занимают и будут занимать в обозримом будущем важное место в противоопухолевой терапии. Широко используемые препараты платины имеют ряд негативных побочных эффектов. В этой связи актуальным является поиск новых металлосоодержащих комплексов, обладающих большей противоопухолевой активностью и меньшей токсичностью для нормальных клеток человека.

Цель исследования — изучить механизмы действия ряда новых карбоксилатных комплексов палладия на опухолевые клетки.

Материалы и методы. В работе использовали карбоксилатные комплексы палладия, содержащие в своей структуре в качестве лигандов диметилдипиридин и фенантролин. Эксперименты проводили на линии клеток HeLa (аденокарцинома шейки матки человека) в трехкратной повторности. Цитотоксичность определяли после 72 ч действия соединений с помощью МТТ-теста. Профиль клеточного цикла определяли с помощью метода проточной цитофлуориметрии. Уровень экспрессии генов *p21*, *14-3-3*, *pcna* и *poxa* определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием реакционной смеси qPCRmix-HS SYBR (Евроген, Россия) после 12 ч действия комплексов в дозе IC_{50} . Оценку морфологических изменений клеток при действии комплексов проводили с помощью флуоресцентной микроскопии.

Результаты. Проведен синтез образцов структурно различных карбоксилатных комплексов палладия для исследования их активности. Определение доз IC_{50} показало, что изучаемые комплексы обладают цитотоксичностью, близкой к комплексу платины цисплатину. Анализ клеточного цикла при действии исследуемых соединений выявил остановку клеток в G_1 -фазе, а также накопление клеток в области subG1, что говорит об индукции клеточной гибели. Изучение уровня экспрессии проапоптотических генов, а также генов остановки клеточного цикла показало, что комплексы палладия активируют в 6–14 раз экспрессию гена *p21* и в 2 раза экспрессию гена *poxa*.

Заключение. В результате исследования показана высокая эффективность цитотоксического действия карбоксилатных комплексов палладия с гетероциклическими азотсодержащими лигандами на культуре опухолевых клеток, что связано с остановкой клеточного цикла и индукцией клеточной гибели.

*А.А. Барашкин, А.А. Белоглазкина, Г.А. Котовский,
М.А. Кунин, Н.А. Карпов, А.Г. Мажуга, Е.К. Белоглазкина,
Н.В. Зык*

РАЗРАБОТКА ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ — ИНГИБИТОРОВ БЕЛОК-БЕЛКОВОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ P53-MDM2 НА ОСНОВЕ ДИСПИРОИНДОЛИНОВ

МГУ им. М.В. Ломоносова, химический факультет, Москва, Россия

Введение. В развитых странах самыми распространенными видами рака являются рак предстательной железы