

ацетил-лизина из гистонов H3, H4, H2A, H2B и играет важную роль в регуляции экспрессии онкогенов и делении раковых клеток. Ингибиторы HDAC обладают большим потенциалом для лечения клеточных пролиферативных, онкологических заболеваний. Основная задача состоит в создании специфичных ингибиторов HDAC, подавляющих ферментативную и клеточную активности, водорастворимых и обладающих повышенной биодоступностью и эффективностью *in vitro* и *in vivo*.

Цель исследования — синтезировать рацемические спироциклические гидроксамовые кислоты (ЦГК, производные 1-гидрокси-1,4,8 триазапиридо [4.5] декан-2-она) и идентифицировать молекулярную мишень их действия.

Материалы и методы. Для синтеза ЦГК использовали реакции циклоконденсации α -аминогидроксамовых кислот с замещенными γ -пиперидонами (триацетонамином и 1-метилпиперидоном-4). Для анализа действия соединения на активность гистондеацетилазы применен флуоресцентный метод определения HDAC активности (Amplite Fluorometric HDAC Activity assay Kit, AAT Bioquest, Inc., USA). Тестирование эффекта ЦГК проводили на клеточных лизатах карциномы молочной железы человека (MDA-MB-231).

Результаты. Впервые синтезированы водорастворимые рацемические ЦГК (12–22, производные 1-гидрокси-1,4,8 триазапиридо [4.5] декан-2-она). Проведен скрининг 12 ЦГК в качестве потенциальных ингибиторов фермента HDAC. Впервые идентифицирована *in vitro* молекулярная мишень ЦГК. С помощью метода флуоресцентного анализа показано, что добавление ЦГК к MDA-MB-231 вызывает ингибирование от 86 до 99 % активности HDAC. Для сравнения уровень ингибирования HDAC трихостатином, который является известным ингибитором HDAC, составляет 82 %. Следует отметить, что вновь синтезированные ЦГК — водорастворимые, высокоспецифичные и эффективные ингибиторы HDAC.

Заключение. Полученные результаты позволяют сделать вывод, что вновь синтезированные, водорастворимые ЦГК являются потенциальными кандидатами для лечения онкологических заболеваний.

И.С. Голубева, Н.П. Яворская, Л.В. Эктова, В.А. Еремينا, Н.И. Тихонова, Т.Д. Миникер, М.В. Дмитриева

СРАВНЕНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ ИНДОЛОКАРБАЗОЛА С УГЛЕВОДНЫМИ ОСТАТКАМИ ГАЛАКТОЗОЙ, АРАБИНОЗОЙ И ЗАМЕСТИТЕЛЯМИ ПО ИМИДНОМУ АТОМУ АЗОТА

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

Цель исследования — поиск среди производных индолокарбазола высокоэффективных противоопухолевых (п/о) соединений с широким спектром действия.

Материалы и методы. Сравнение специфической активности производных индолокарбазола с сахарами — 6 с арабинозой (I), 6 с галактозой (II) (и заместителями по имидному атому азота: — атом водорода, — аминогруппа, — оксиэтиламино группа, — цианоэтиламино груп-

па, — амиды пиколиновой и муравьиной кислот) на перививаемых мышинных моделях. Асцитные опухоли: Эрлиха, лимфолейкоз Р-388; солидные — эпидермоидная карцинома легкого Льюис (LLC), рак шейки матки (РШМ-5), рак толстого кишечника АКАТОЛ и аденокарцинома молочной железы Са-755. В опытах использованы мыши-гибриды В6D2F1 весом 18–22 г. Критерием эффективности служили торможение роста опухоли (ТРО, %) и увеличение продолжительности жизни (УПЖ, %) опытных мышей по сравнению с нелеченым контролем. Соединения вводили внутривентриально 5 дней с интервалом 24 ч в терапевтических дозах от 10 до 60 мг/кг для соединений I и от 60 до 100 мг/кг для соединений II.

Результаты. Анализ групп соединений I и II показал, что п/о активность соединений на опухоли Эрлиха варьировалась от 96 до 540 % УПЖ и на лимфолейкозе Р-388 — от 51 до 203 % УПЖ животных независимо от углеводного остатка и заместителей по имидному атому азота, входящих в состав изучаемых соединений. Исследования показали, что в группе 2 все соединения выявили п/о активность на РШМ-5, в отличие от группы 1, где два соединения (с -окси и -цианоэтиламино остатками по имидному атому азота) из шести были без эффекта. Два соединения из групп 1 и 2 с -амидом пиколиновой кислоты в обоих показали на РШМ-5 по 67–90 % ТРО, сохраняемое в процессе наблюдения на уровне 50–59 % до 26-го дня после окончания лечения с 20–28 % УПЖ животных соответственно. На LLC соединения обеих групп не проявили эффекта. На РШМ-5 соединение из группы 1 с заместителем -атомом водорода проявило непосредственный эффект 65 % ТРО, сохраняемый в процессе наблюдения на уровне 58 % до 12-го дня после окончания лечения. Соединение II с тем же заместителем показало 70–50 % ТРО до 8-го дня наблюдения. На Са-755 те же соединения показали следующий эффект: из группы I — 99–61 % ТРО до 16-го дня наблюдения с 28 % УПЖ, а из группы 2—94–58 % ТРО до 8-го дня с 22 % УПЖ. На АКАТОЛе соединения I и II с непосредственным эффектом — 60–57 % ТРО до 8-го дня и 66–50 % ТРО до 4-го дня наблюдения соответственно. С -оксиэтильным заместителем в группе 1 на РШМ-5 и LLC не оказали эффекта, из группы 2—58–53 % ТРО до 16-го дня с 24 % УПЖ на РШМ-5 и на LLC 58 % ТРО до 4-го дня.

Заключение. На солидных моделях опухолей противоопухолевая эффективность производных индолокарбазола зависит и от сахаров, и от заместителей.

И.А. Голубкин^{1,2}, Е.И. Игнатьева³, Н.Ю. Шматко², Т.С. Ступина², Н.А. Санина^{1,2}, А.А. Терентьев^{1,2}

ЦИТОТОКСИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ВОДРАСТВОРИМЫХ СЕРАНИТРОЗИЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ ЖЕЛЕЗА

¹*МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия;*

²*ФГБУН ИПХФ РАН, Черноголовка, Московская область, Россия;*

³*ФГБОУ ВО «Ивановский государственный университет», Иваново, Россия*

Введение. Оксид азота NO является многофункциональной молекулой, влияющей на многие биологические

процессы, способной вызывать повреждения ДНК и приводить к апоптозу, а также усиливать действие противоопухолевых препаратов. В связи с этим в настоящее время проводятся работы по разработке доноров NO, обладающих противоопухолевыми свойствами. В качестве источников биоактивного NO представляют интерес синтетические селанирозильные комплексы железа (СНКЖ) на основе железосерных кластеров, широко распространенных в живой природе. Как правило, СНКЖ обладают низкой растворимостью в воде, что ограничивает их применение *in vivo*. Нами были синтезированы и исследованы водорастворимые СНКЖ, обладающие NO-донорными свойствами.

Цель исследования — изучить цитотоксические свойства ряда водорастворимых СНКЖ.

Материалы и методы. В работе изучались цитотоксические свойства СНКЖ, содержащих в качестве лигандов тиомочевину и диметилтиомочевину. Исследования проводились на клетках аденокарциномы шейки матки человека HeLa и аденокарциномы молочной железы человека MCF7. Для определения цитотоксичности комплексов и их лигандов использован метод МТТ-окрашивания. Для изучения влияния исследуемых комплексов на клеточный цикл применялась проточная цитофлуориметрия.

Результаты. В ходе работы получены данные по цитотоксичности водорастворимых СНКЖ и их лигандов. Было показано, что комплекс с диметилтиомочевинной в качестве лиганда обладает более сильными цитотоксическими свойствами, чем комплекс с тиомочевинной. Вклад лигандов в цитотоксичность комплексов незначительный, так как их IC50 в несколько раз превышают IC50 для исследуемых комплексов. Полученные результаты могут свидетельствовать о том, что NO вносит значительный вклад в цитотоксичность исследуемых комплексов. Через 24 ч после введения исследуемых комплексов не обнаружено существенных изменений в профиле клеточного цикла. Дальнейшая работа связана с исследованием механизма цитотоксического действия водорастворимых СНКЖ.

Заключение. Изучены цитотоксические свойства водорастворимых СНКЖ с тиомочевинной и диметилтиомочевинной в качестве лигандов, а также самих лигандов на 2 линиях опухолевых клеток. Цитотоксическое действие исследуемых соединений в течение 24 ч не связано с существенным изменением профиля клеточного цикла.

Н.В. Голубцова, О.С. Бутова, М.А. Барышникова, А.Ю. Барышников

ПОЛУЧЕНИЕ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ ISO403 ПРОТИВ АНТИГЕНА CD45

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

Введение. Антиген CD45 (общий лейкоцитарный антиген) экспрессирован на поверхности всех гемопоэтических клеток, за исключением зрелых эритроцитов и их предшественников. Уровень экспрессии CD45 нарастает по мере дифференцировки гемопоэтических клеток от незрелых предшественников до зрелых форм.

Цель исследования — получение моноклональных антител (МКА) против антигена CD45.

Материалы и методы. Мышей линии BALB/C в возрасте 3–5 мес трижды иммунизировали внутривенно с интервалом 2 нед клетками пациента с острым миелобластным лейкозом в количестве 10×10^6 на мышь. Слияние проводили на 3-й день после последней иммунизации с использованием клеток мышинной миеломы NS-1, при помощи раствора полиэтиленгликоля ПЭГ/DMCO («Sigma»). Экспрессию антигена CD45 оценивали в реакции непрямой иммунофлуоресценции (РИФ). Полученные результаты оценивали на проточном цитофлуориметре BD FACSCanto™ II.

Результаты. Супернатанты, возникшие после гибридизации колоний, тестировали методом РИФ на лимфоцитах пациентов с лейкозом и здоровых доноров, клеточных линиях, экспрессирующих 80–90 % антиген-положительных клеток к маркеру CD45 и общему лейкоцитарному поверхностному антигену. В супернатанте одной из лунок была выявлена специфическая реакция к антигену CD45. Полученную гибридому дважды клонировали методом лимитирующих разведений. Образцы распределения гистограмм иммунофлуоресценции полученных МКА ISO403 в сравнении с коммерческими антителами против CD45 [anti CD45 (F10-89-4) FITC) NOVUS a biotechnie brand, NBP1–28510 «MACS Miltenyi Biotec»] показали их идентичность по интенсивности свечения и частоте встречаемости, выявляя одинаковый процент антиген-положительных клеток.

Заключение. Полученные МКА ISO403 против антигена CD45 могут служить для иммунодиагностики.

Н.Я. Гридина¹, Л.П. Швачко², А.Н. Морозов¹

ВЕРАПАМИЛ КАК ВЕРОЯТНЫЙ ПРОТЕКТОР ИНДУКЦИИ ГЕНА ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА (ЭМП) В МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ ЛИМФОБЛАСТАХ ПРИ ГЛИОМАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА

¹ГУ «Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины», Киев, Украина;

²ГУ «Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины», Киев, Украина

Введение. Верапамил в определенном концентрационном интервале подавляет проявления опухоль-ассоциированного воспаления, ускоряющего возникновение рецидивов глиом в послеоперационном периоде. Интерес представляет участие верапамила в подавлении механизма ЭМП, способствующего прогрессии опухолей, путем снижения экспрессии гена Snail в мезенхимальных лимфообластах у пациентов со злокачественными глиомами головного мозга.

Цель исследования — проведение исследований в лимфообластах крови пациентов со злокачественными глиомами уровня экспрессии гена Snail, который определяет переход зрелых клеток в эмбрионально-стволовой фенотип, с целью определения протекторной роли верапамила в индукции гена ЭМП.

Материалы и методы. Исследования проведены у 7 пациентов с глиомами III–IV ст., у 3 здоровых людей и у 3 пациентов с кровоизлиянием в головной мозг. Определены экспрессии генов GAPDH и Snail (ЭМП-транскрип-