

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 селанитрозильные 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 «РОНЦ 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/ДМСО («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 biotechnne 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 лимфоцитах у пациентов со злокачественными глиомами головного мозга.

Цель исследования — проведение исследований в лимфоцитах 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. Определение экспрессии генов GAPDH и Snail (ЭМП-транскрип-

ционного фактора) проводили в культуре клеток крови после 72 ч культивирования в тесте РБТЛ с ФГА и верапамилом (разведения исходного препарата в 1000 и 10000 раз).

Результаты. Повышенная экспрессия гена Snail отмечена как у пациентов с глиомами, так и у 2 пациентов с кровоизлиянием в головной мозг. У здоровых людей экспрессия гена Snail не обнаружена. Под действием верапамила в разведении в 1000 и 10000 раз экспрессия гена Snail в мезенхимальных клетках крови была подавлена. Более эффективно экспрессию гена Snail подавлял верапамил в разведении в 10000 раз по сравнению с разведением в 1000 раз. При разведении верапамила в 10000 раз экспрессия гена Snail подавлялась в 2 раза сильнее по отношению к контрольному показателю.

Заключение. Полученные в эксперименте данные свидетельствуют о том, что верапамил является вероятным протектором индукции ЭМП, подавляя экспрессию гена Snail — ключевого индуктора ЭМП. Можно предположить, что у пациентов с глиомами превращение лимфоцитов в лимфобласты сопровождается повышением активности экспрессии гена Snail. Это может быть следствием особенностей опухоль-ассоциированного воспаления при глиомах головного мозга, когда III стадия воспаления имеет незавершенный характер по типу «незаживающей раны». В результате этого процессы репарации за счет воспаления переходят в процессы регенерации посредством механизмов ЭМП и сопровождаются репрограммированием мульти- и плюрипотентных клеток, которые в дальнейшем становятся источником продолженного роста глиом.

*М.А. Грин¹, Н.В. Суворов¹, П.В. Островерхов¹,
М.А. Каплан², А.Г. Мажуга^{3,4}, А.Ф. Миронов¹*

РАЗРАБОТКА ТАРГЕТНЫХ НАНОСТРУКТУРИРОВАННЫХ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ НА ОСНОВЕ БАКТЕРИОХЛОРОФИЛЛА А ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ РАКА

¹Московский технологический университет, Москва, Россия;

²Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, Обнинск, Калужская обл., Россия;

³МГУ им. М.В. Ломоносова, химический факультет, Москва, Россия;

⁴Национальный исследовательский технологический университет «МИСиС», лаборатория биомедицинских наноматериалов, Москва, Россия

Введение. Повышение результативности фотодинамической терапии (ФДТ) в онкологии непосредственно связано с увеличением селективности накопления фотосенсибилизаторов (ФС) в опухолевой ткани. В настоящей работе рассмотрены два возможных подхода к таргетной доставке пигментов в опухоль.

Цель исследования — разработать способы получения наноструктурированных ФС с векторными молекулами, реализующими повышенное накопление в опухоли и, как следствие, фотодинамическую эффективность.

Материалы и методы. В качестве ключевого соединения взят дипропоксидбактериопурпуринимид (дипропоксид-

БПИ), метиловый эфир которого обладает высокой стабильностью, поглощает в области 800 нм и, как показали эксперименты на животных, проявляет высокую фотоиндуцированную активность. Для активного таргетинга ФС в опухоль при раке предстательной железы (РПЖ) получен конъюгат с векторным пептидом на простатический специфический мембранный антиген (PSMA), сверхэкспрессированный на быстропролиферирующих клетках РПЖ. Для пассивного таргетинга ФС в опухоль были получены наночастицы золота, ковалентно связанные с N-амино-БПИ ($\lambda_{\max} = 830$ нм) за счет остатка липоевой кислоты, а также наночастицы золота и магнетита, покрытые плюроником (Pluronic F127), с нековалентно иммобилизованными дипропоксидбактериопурпуринимидами в виде кислоты и ее метилового эфира.

Результаты. Наноструктурированные ФС представляют собой сферы с гидродинамическим диаметром не более 100 нм, поглощают свет в области 795 нм и интенсивно флуоресцируют при 803 нм, что подтверждает наличие мономерной формы пигмента на поверхности наночастиц.

Селективность накопления полученных ФС была исследована на клетках опухолей различного генеза и животных-опухоленосителях.

Заключение. Получены наноструктурированные ФС путем ковалентной и нековалентной иммобилизации пигментов на наночастицы золота и магнетита. Присоединение векторной молекулы на периферию хлороинового макроцикла реализует таргетную доставку пигмента в зону интереса.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (грант № 16-13-10092) и РФФИ (грант ОФИ-м № 15-29-01150).

*И.А. Гринева^{1,2}, А.А. Балакина², Т.С. Ступина²,
Б.С. Федоров², А.А. Терентьев^{1,2}*

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМОВ ЦИТОТОКСИЧНОСТИ КОМПЛЕКСА ПЛАТИНЫ (IV) С ЛИГАНДАМИ — ПРОИЗВОДНЫМИ ИЗОНИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ

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

²ФГБУН Институт проблем химической физики РАН, Черноголовка, Московская область, Россия

Введение. Комплексы на основе платины (II) широко используются в качестве химиотерапевтических агентов. Основным недостатком препаратов платиновой группы является высокая токсичность для нормальных клеток организма человека. Комплексы на основе платины (IV) — перспективные противоопухолевые соединения, поскольку обладают не только высокой активностью, но и пониженной токсичностью. В ходе работы получен и исследован новый комплекс платины (IV), включающий лиганды — производные изоникотиновой кислоты (ИНК-2).

Цель исследования — изучить влияние комплекса платины (IV) с ИНК-2 на опухолевые клетки различного происхождения.

Материалы и методы. В работе использовали комплекс платины (IV) с лигандами — ИНК-2. Эксперименты проводили на клеточных линиях HepG2 (гепатоклеточная карцинома человека), Caco2 (аденокарцинома прямой кишки