

ИНДУКЦИЯ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА КОМБИНИРОВАНИЕМ СОЕДИНЕНИЙ МЕДИ И ВОССТАНОВИТЕЛЕЙ ДЛЯ ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ

Цымбал С.А. (Университет ИТМО), Агаджанян Н.А. (Университет ИТМО),
Штиль А.А. (НМИЦ онкологии им.Н.Н.Блохина)

Научный руководитель – к.б.н., научный сотрудник Духинова М.С. (Университет ИТМО)

Аннотация. Несмотря на успехи химиотерапии опухолей, результаты лечения остаются неудовлетворительными, главным образом, из-за лекарственной устойчивости. Окислительный стресс рассматривается как перспективный подход к преодолению резистентности опухолевых клеток. В работе исследуется эффект генерации активных форм кислорода (АФК) при комбинировании соединений меди с другими агентами. Окислительный стресс вызывает нарушение проницаемости плазматической мембраны и быструю гибель опухолевых клеток. Этот подход одинаково эффективен и для элиминации клеток с лекарственной устойчивостью.

Введение. Лекарственная устойчивость – причина неудач химиотерапии опухолей. Разнообразные механизмы позволяют опухолевым клеткам избегать негативного действия препаратов, неминуемо вызывая рецидив заболевания. Для преодоления устойчивости требуются воздействия, “обходящие” данные механизмы. Таким воздействием может быть окислительный стресс для индукции гибели опухолевых клеток. Многообразие нарушений при окислительном стрессе – условие эффективности подхода. Применение активаторов окислительного стресса способно значительно улучшить результаты терапии в ситуациях, когда другие средства не показаны.

Основная часть. При помощи МТТ-теста была установлена высокая цитотоксичность наночастиц (размер 80-350 нм), солей и органических комплексов меди в комбинации с N-ацетилцистеином или аскорбатом. Важно, что гибель клеток достигалась применением нетоксичных концентраций отдельных компонентов комбинации. Гибель развивалась в первые 6-8 ч и наблюдалась для клеточных линий хронического миелоидного лейкоза K562, аденокарциномы кишки HCT116, тройного негативного рака молочной железы MDA-MB-231, аденокарциномы яичника SCOV-3 и других. Значительный синергизм отмечен и для сублиний с лекарственной устойчивостью, например, K562/4 (множественная лекарственная устойчивость). Методами проточной цитофлуориметрии и конфокальной микроскопии выявлены индукция АФК и изменения морфологии и физиологии митохондрий. Исследование механизмов гибели (окрашивание Аннексином V и пропидия иодидом, анализ клеточного цикла, иммуноблоттинг) позволяет сделать вывод о каспазозависимом апоптозе, завершающемся нарушением целостности плазматической мембраны. Изучение молекулярных превращений в бесклеточной системе выявило высокую способность N-ацетилцистеина восстанавливать одно- и двухвалентную медь и нарушать проницаемость искусственных мембран. Масс-спектрометрический анализ выявил формирование цистеиновых димеров, соединенных дисульфидными связями, а также координирование восстановленных ионов меди в металлоорганических комплексах.

Выводы. Комбинирование медьсодержащих соединений и N-ацетилцистеина/аскорбата высоко эффективно для опухолевых клеток различного гистогенеза, включая сублинии с лекарственной устойчивостью. Комбинации генерируют АФК, что приводит к множественным необратимым изменениям, сводящимся к повреждению плазматической мембраны и быстрой каспазозависимой гибели. Терапевтический потенциал комбинации

неорганических соединений меди (а также медьорганических комплексов) и N-ацетилцистеина будет оценен в доклинических исследованиях, предусматривающих создание фармакологически приемлемых систем и испытания на лабораторных животных.