

УДК 576.08

ПРИМЕНЕНИЕ КОМБИНАЦИИ МЕДЬСОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ И ВОССТАНОВИТЕЛЕЙ ДЛЯ БОРЬБЫ С ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

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

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

Введение. Последние успехи в области химиотерапии опухолей предлагают эффективные решения доселе весьма сложных и неочевидных задач. Несмотря на это, результаты лечения всё ещё существенно не улучшились, главным образом из-за феномена лекарственной устойчивости. Разнообразные механизмы позволяют опухолевым клеткам избегать негативного действия препаратов, неминуемо вызывая рецидив заболевания [1]. Преодолеть лекарственную устойчивость возможно используя «жесткое» воздействие, одним из которых является окислительный стресс. Применение прооксидантов способно значительно улучшить результаты терапии в ситуациях, когда другие средства не эффективны.

Основная часть. В данной работе нами предлагается использовать подход, основанный на комбинировании медьсодержащих соединений и восстановителей. Их взаимодействие приводит к быстрой клеточной гибели вне зависимости от её происхождения и фенотипа лекарственной устойчивости. При помощи МТТ-теста и резазуринового теста была установлена высокая цитотоксичность наночастиц, 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 предварительно сопровождалась генерацией АФК. Эффект наблюдался для клеточных линий хронического миелоидного лейкоза K562, аденокарциномы кишки HCT116, трижды 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). Исследование механизмов гибели (окрашивание Аннексином V и пропидия иодидом, анализ клеточного цикла, иммуноблоттинг) позволяет сделать вывод о каспазозависимом апоптозе, завершающемся нарушением целостности плазматической мембраны. Методами проточной цитофлуориметрии и конфокальной микроскопии выявлены индукция АФК и изменения морфологии и физиологии митохондрий. Эксперименты на животных не выявили значимого увеличения продолжительности жизни мышей после добавления комбинации, однако, был достоверно обнаружен эффект торможения роста опухоли.

Выводы. Комбинирование медьсодержащих соединений и N-ацетилцистеина/аскорбата высоко эффективно для опухолевых клеток различного гистогенеза, включая сублинии с лекарственной устойчивостью. Комбинирование соединений приводит к генерации АФК с дальнейшим повреждением плазматической мембраны и быстрой каспазозависимой гибелью. Эксперименты на лабораторных мышах выявили замедление роста опухоли, однако, влияние на продолжительность жизни было слабым. В дальнейшем планируется применять другие способы и режимы введения, которые позволят добиться лучшей эффективности.

Список использованных источников:

1. Gillet J. P., Gottesman M. M. Mechanisms of multidrug resistance in cancer //Multi-drug resistance in cancer. – 2010. – С. 47-76.