

Применение комбинации медьорганических соединений двухвалентной меди с N-ацетилцистеином для терапии опухолей с приобретённой лекарственной устойчивостью

Цымбал Сергей Алексеевич

Аспирант

Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики, Санкт-Петербург, Россия

E-mail: stsimbal3@gmail.com

Эффективного подхода к элиминации опухолей с приобретённой лекарственной устойчивостью пока не обнаружено. Известно, что раковые клетки, пережившие курс химиотерапии, способны к формированию различных механизмов устойчивости, а частота данного процесса зависит от типа опухоли и лекарственного препарата и при этом отмечается примерно в половине случаев химиотерапевтического лечения. Генерация активных форм кислорода (АФК) видится перспективным модулятором клеточной гибели в таких условиях, так как задействуются сразу несколько механизмов воздействия на клетку, к которым тяжело адаптироваться. В данной работе исследуются медьорганические комплексы, демонстрирующие эффективность, схожую с препаратами платины, но с меньшими побочными эффектами, так как медь является биосовместимым металлом с умеренной токсичностью, но высокой внутриклеточной активностью [1]. Нами был обнаружен неочевидный способ повышения цитотоксического потенциала данных соединений за счёт добавления органических восстановителей, а именно N-ацетилцистеина. Такое комбинирование позволяет на порядки снизить эффективные концентрации веществ из-за быстро развивающегося окислительного стресса. Целью исследования является выявление молекулярных и клеточных эффектов, сопутствующих комбинированному применению медьорганических комплексов и N-ацетилцистеина. Методами МТТ и резазуринового теста выявлены полумаксимальные цитотоксические концентрации для различных биогенных соединений с N-ацетилцистеином и без него на клеточных линиях аденокарциномы яичника SKOV-3, хронического миелоидного лейкоза K562, аденокарциномы толстой кишки HCT116 и других. При помощи проточной цитофлуориметрии была оценена динамика клеточной гибели, генерация АФК, а также изменения в клеточном цикле. Измененная морфология митохондрий, вызванная активным выбросом АФК, была визуализирована при помощи конфокальной микроскопии. Индукция апоптотических маркеров была определена методами иммуноокрашивания и иммуноблоттинга. Первые эксперименты *in vivo* позволяют сделать вывод о торможении роста опухоли при применении комбинации, однако, значимого увеличения продолжительности жизни животных не наблюдалось. Дальнейшие эксперименты позволят сравнить эффективность комбинации с известными фармацевтическими препаратами со схожим механизмом действия (цисплатин).

Источники и литература

- 1) Krasnovskaya O. et al. Copper coordination compounds as biologically active agents //International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Т. 21. – №. 11. – С. 3965.