

Исследование противоопухолевого действия комбинации новых производных N-гидроксибутанамидов с доксорубицином на клетках линии HeLa

Научный руководитель – Баринова Марина Олеговна

Колесова К.А.¹, Мумятова В.А.², Ступина Т.С.³, Третьяков Б.А.⁴, Гадомский С.Я.⁵
1 - Ивановский государственный университет, Иваново, Россия, E-mail: rina.kolesova@list.ru; 2 -
Институт проблем химической физики РАН, Черноголовка, Россия, E-mail:
derevkova_viktoriya@mail.ru; 3 - Институт проблем химической физики РАН, Черноголовка,
Россия, E-mail: stupina.tat@gmail.com; 4 - Институт проблем химической физики РАН,
Черноголовка, Россия, E-mail: bogdan_tretyakov@bk.ru; 5 - Институт проблем химической
физики РАН, Черноголовка, Россия, E-mail: gadomsky@rambler.ru

Химиотерапия является наиболее эффективным методом лечения онкологических заболеваний. Однако применяемые противоопухолевые препараты обладают ярко выраженными побочными эффектами и не всегда приводят к желаемому результату. В связи с этим перспективным является подход комбинированной химиотерапии, особое место в которой занимают ингибиторы гистондеацетилаз (HDAC) [1]. Ингибиторы HDAC повышают чувствительность опухолевых клеток к классическим химиотерапевтическим агентам, что позволяет уменьшать дозы используемого препарата без потери его терапевтического эффекта, и приводит к снижению побочных эффектов химиотерапии [2].

Цель данной работы изучить внутриклеточную HDAC ингибирующую активность новых соединений – производных гидроксибутанамида, относящихся к разным семействам гидроксамовых кислот; исследовать цитотоксический эффект исследуемых соединений в комбинации с доксорубицином и влияние ингибиторов HDAC и их комбинаций с доксорубицином на распределение клеток по фазам клеточного цикла.

Внутриклеточную HDAC-ингибирующую активность оценивали по способности соединений ингибировать деацетилирование гистона H3 в лизатах клеток при помощи электрофореза с последующей визуализацией результатов методом иммуноблоттинга. Цитотоксическое действие комбинаций производных гидроксибутанамида с доксорубицином исследовали методом МТТ-теста при различных режимах введения ингибиторов HDAC. Изменения в профиле клеточного цикла при действии комбинаций ингибиторов HDAC и доксорубицина исследовали методом проточной цитофлуориметрии. Эксперименты проводили на линии опухолевых клеток HeLa (аденокарцинома шейки матки человека).

Обнаружено, что через 8 часов после введения исследуемых соединений наблюдается дозозависимое накопление ацетилированного гистона H3 в лизатах клеток HeLa, что свидетельствует об их способности ингибировать HDAC. При комбинированном действии производных гидроксибутанамида и доксорубицина обнаружено усиление цитотоксического действия доксорубицина на 10-20% при обработке клеток HeLa исследуемыми соединениями в концентрации 250мкМ за 24 и 48 часов до введения доксорубицина. При введении соединений в той же концентрации за 72 часа до обработки доксорубицином усиление цитотоксического эффекта доксорубицина наблюдается лишь при действии одного из исследуемых соединений. При этом значительных изменений в профиле клеточного цикла при действии исследуемых соединений и их комбинаций с доксорубицином не выявлено.

Работа выполнена при поддержке Министерства образования и науки РФ № 124020500019-

2

Источники и литература

- 1) Eckschlager T., Plch J., Stiborova M., Hrabeta J. Histone deacetylase inhibitors as anticancer drugs // Int. J. Mol. Sci. 2017. Vol. 18. P. 1414.

- 2) Jenke R., Reßing N., Hansen F. K. et al. Anticancer Therapy with HDAC Inhibitors: Mechanism-Based Combination Strategies and Future Perspectives // *Cancers*. 2021. Vol. 13, N 4. P. 634.