

Материалы XVII Всероссийской
научно-практической конференции
имени А.Ю. Барышникова с международным участием

**«НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВНЫЕ
ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ПРЕПАРАТЫ
И МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ:
ПРОБЛЕМЫ, ДОСТИЖЕНИЯ, ПЕРСПЕКТИВЫ»**

Москва
20–21 апреля
2023 г.



2023

МАТЕРИАЛЫ

XVII Всероссийской
научно-практической конференции
имени А.Ю. Барышникова
с международным участием
«Новые перспективные
противоопухолевые
препараты и медицинские
технологии: проблемы,
достижения, перспективы»

Москва, 20–21 апреля 2023 г.

жизни животных. По результатам исследований отобраны 22 пептида, которые переданы на дальнейшие биологические испытания.

СОЗДАНИЕ ОПУХОЛЕЙ НА МЫШАХ BALB/C КЛЕТКАМИ СОЛИДНОЙ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ КАРЦИНОМЫ 4Т1 И ЕЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ ТЕРАПИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТОМ TR57

Е.Ю. Мндлян¹, Д.И. Ржевский², О.И. Пацап²,
Е.И. Ушакова³, Р.И. Атауллаханов³, А.Н. Мурашев²,
И.В. Одиноква¹, Э.Л. Холмухамедов¹

¹ФГБУН «Институт теоретической и экспериментальной
биофизики РАН»; Россия, 142290 Пущино,
ул. Институтская, 3;

²Филиал ФГБУН «Институт биоорганической химии
им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН»;
Россия, 142290 Пущино, пр-кт Науки, 6;

³ФБГУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России;
Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24
Контакты: Мндлян Екатерина Юрьевна
mndlyanuyu@gmail.com

Введение. Трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) является наиболее агрессивным и устойчивым к лечению типом рака у женщин. Актуальным является поиск новых химиотерапевтических агентов для его лечения. Данное исследование направлено на создание модели солидной метастатической карциномы для изучения эффективности противоопухолевой терапии экспериментальным препаратом класса имипридонов – TR57.

Материалы и методы. Для создания модели опухолей суспензию клеток карциномы 4Т1 (ТНРМЖ) вводили подкожно в нареберную область самок мышей BALB/c. Видимые опухолевые образования размером около 3–4 мм появлялись через 9–10 дней после инокуляции; по достижении опухолями размера 4–6 мм начинали внутрибрюшинное ведение препарата TR57. На протяжении всего эксперимента, в течение 50 дней, отслеживали динамику роста опухоли и выживаемость, после окончания эксперимента проводили патоморфологический и гистологический анализы.

Результаты. Было показано, что в контрольной группе обработка препаратом TR57 не вызывала общетоксического действия, однако приводила к снижению массы тела животных. В экспериментальных группах с инокулированными опухолевыми клетками обработка TR57 вызывала уменьшение размеров опухолей. По результатам микроскопического обследования органов выявлены уменьшение площади опухолевой ткани и числа опухолевых клеток в первичном опухолевом очаге и уменьшение количества метастазов у животных, получавших препарат TR57, по сравнению с необработанными животными.

Заключение. Полученные результаты позволяют говорить о перспективности дальнейших исследований препарата TR57 для терапии опухолей ТНРМЖ.

*Работа выполнена при поддержке
гранта РНФ 23-25-00160.*

ДЕТЕКЦИЯ МАРКЕРА CD133 В ГЛИОБЛАСТОМЕ ЧЕЛОВЕКА С ПОМОЩЬЮ АПТАМЕРОВ

В.Л. Моисеенко¹, О.М. Антипова¹, С.А. Павлова²,
Л.В. Фаб², Г.В. Павлова², З. А.М. Копылов¹

¹МГУ им. М.В. Ломоносова; Россия, 119991 Москва,
Ленинские горы, 1;

²Институт высшей нервной деятельности
и нейрофизиологии РАН; Россия, 117485 Москва,
ул. Бутлерова, 5А;

³НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко; Россия,
125047 Москва, 4-я Тверская-Ямская ул., 16
Контакты: Моисеенко Валерия Львовна
valerian.moiseenko@gmail.com

Введение. Трансмембранный белок CD133 – важный маркер опухолевых стволовых/прогениторных клеток глиобластомы (ГБ). Для детекции CD133 на поверхности клеток используются антитела. В литературе описано несколько ДНК- и РНК-аптамеров («химических антител»), отобранных к CD133. Цель работы заключалась в оценке возможности использования опубликованных РНК- и ДНК-аптамеров для детекции CD133 на клетках линейных культур и клетках пациентов.

Материалы и методы. Оценивали эффективность узнавания нативного CD133 на поверхности клеток 2'F-пиримидин-РНК-аптамерами A15 (15 нт) и B19 (19 нт) и ДНК-аптамером Cs5 (51 нт), содержащими флуоресцентные метки Cy5 или FAM. Детекцию CD133 проводили на линейных клетках Сасо-2, НСТ116 и на клетках первичных культур ГБ человека G01 и Sus методами проточной цитофлуориметрии и конфокальной микроскопии.

Результаты. Показано, что РНК- и ДНК-аптамеры связываются как с клетками линейных культур, так и с клетками пациентов. При этом интенсивность флуоресценции сдвигается сопоставимо при связывании аптамеров A15 и B19 с линейными клетками. Клетки Сасо-2 окрашиваются РНК-аптамерами с меткой Cy5 и ДНК-аптамерами с метками FAM или Cy5 лучше, чем клетки культуры НСТ116, что согласуется с большей экспрессией мРНК CD133 в клетках культуры Сасо-2. Клетки первичных культур по-разному окрашиваются аптамерами.

Заключение. РНК- и ДНК-аптамеры узнают CD133 на линейных клетках, выявляя стволовые/прогениторные клетки. Взаимодействие РНК- и ДНК-

аптамеров с клетками первичных культур опухолей ГБ требует дальнейшего исследования.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Минобрнауки России № 075-15-2021-1343 от 4 октября 2021 года.

ПОИСК КОМБИНАЦИИ ВОРИНОСТАТ/ДОКСОРУБИЦИН, ОБЛАДАЮЩЕЙ СИНЕРГЕТИЧЕСКИМ ЭФФЕКТОМ НА ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

М.Р. Моллаева, Н.Г. Яббаров, М.Б. Сокол,
М.В. Чиркина, Е.Д. Никольская

ФГБУ «Институт биохимической физики
им. Н.М. Эмануэля РАН», Россия, 119334 Москва,
ул. Косыгина, 4

Контакты: Моллаева Мария Романовна
mollaevamariia@gmail.com

Введение. Применение матриц зависимости Лоеве позволяет оценить синергетический эффект комбинированного лечения препаратами. В настоящем исследовании на основе матриц зависимости рассчитывали оптимальные соотношения вориностата (SAHA) и доксорубина (DOX), обладающие наибольшим синергизмом, и анализировали изменения в механизме гибели опухолевых клеток.

Материалы и методы. Было использовано программное обеспечение SynergyFinder 2.0 для оценки синергизма комбинации SAHA/DOX в отношении опухолевых клеток молочной железы линий HCC-1954, SKBR-3, MCF-7, MCF-7/ADR, MDA-MB-231. Определяли значения IC₅₀ SAHA и DOX, которые затем использовали как исходные для составления матрицы (64 комбинации SAHA/DOX) и получения данных индекса синергизма. Анализ клеточной гибели, уровня глутатиона и фрагментации ДНК проводили с использованием коммерческих наборов с помощью проточного цитофлуориметра.

Результаты. На основе математической модели было выявлено, что комбинация SAHA/DOX проявляла синергизм на клетках HCC-1954, MCF-7/ADR и SKBR-3, которые относятся к HER2-позитивному подтипу. Оптимальное соотношение SAHA/DOX равно 30 к 1 соответственно. Было продемонстрировано, что комбинация SAHA/DOX в указанном соотношении индуцирует больше разрывов в цепях ДНК по сравнению с SAHA и более выражено снижает уровень глутатиона по сравнению с DOX.

Заключение. С помощью математической модели Лоеве было выявлено, что опухолевые клетки, относящиеся к HER2-позитивному подтипу, наиболее чувствительны к терапии комбинацией SAHA/DOX.

Использование математического подхода также позволило выявить оптимальное соотношение SAHA/DOX. Использование SAHA и DOX в комбинации активирует апоптотический и ферроптотический механизмы гибели клеток. Таким образом, комбинация SAHA/DOX представляется перспективной системой для лечения опухолевых заболеваний молочной железы.

*Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-00293,
<https://rscf.ru/project/22-25-00293/>*

УСИЛЕНИЕ ЦИТОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ДОКСОРУБИЦИНА В ПРИСУТСТВИИ НОВЫХ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ ГИСТОНДЕАЦЕТИЛАЗ

В.А. Мумятова¹, К.А. Колесова², Б.А. Третьяков¹,
С.Я. Гадомский¹, Н.В. Филатова¹, А.А. Терентьев¹

¹ФИЦ «Проблем химической физики и медицинской химии
РАН»; Россия, 142432 Московская область, Черноголовка,
пр-кт Академика Семёнова, 1;

²ФГБОУ ВО «Ивановский государственный университет»;
Россия, 153025 Иваново, ул. Ермака, 39

Контакты: Мумятова Виктория Александровна
tummyatova@icp.ac.ru

Введение. В настоящее время особую значимость в качестве средств противоопухолевой терапии приобретают ингибиторы гистондеацетилаз (HDAC), в частности, их применяют для усиления чувствительности опухолевых клеток к действию цитотоксических агентов. В связи с этим актуальными являются синтез новых ингибиторов HDAC и разработка подходов комбинированного действия, обеспечивающих снижение доз противоопухолевых препаратов без потери эффективности.

Материалы и методы. Эксперименты проводили на культурах опухолевых клеток HeLa и HepG2. Исследование ингибирующей активности соединений проводили с помощью наборов Fluorogenic HDAC (1, 3, 6, 8) assay kit (BPS Bioscience, USA). Цитотоксическое действие потенциальных ингибиторов в комбинации с доксорубином (DOX) исследовали с помощью МТТ-теста при разных режимах введения: с 24/48/72 ч предварительной обработкой клеток исследуемыми соединениями перед введением DOX.

Результаты. Исследуемые соединения проявили низкую цитотоксичность для клеток HeLa и HepG2 (более 1 мМ). В концентрации 100 мкМ соединения наиболее эффективно ингибируют активность HDAC3. При комбинированном применении соединений и DOX наблюдается усиление цитотоксического действия DOX только для клеток линии HeLa во всех исследуемых режимах.