

**Тохтуева М.Д., Зонов А.А., Мелехин В.В., Сулейманова А.Ф.,
Кожевников В.Н., Ельцов О.С., Макеев О.Г.
ВЛИЯНИЕ НОВЫХ ЦИКЛОПЛАТИНИРОВАННЫХ
КОМПЛЕКСОВ НА ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ КУЛЬТИВИРУЕМЫХ
КЛЕТОК ГЛИОБЛАСТОМЫ И ОСТЕОСАРКОМЫ ЧЕЛОВЕКА**

Инновационный центр химико-фармацевтических технологий

Химико-технологический институт

Уральский федеральный университет имени первого

Президента России Б. Н. Ельцина

Кафедра медицинской биологии и генетики

Уральский государственный медицинский университет

Екатеринбург, Российская Федерация

**Tokhtueva M.D., Zonov A.A., Melekhin V.V., Suleymanova A.F.,
Kozhevnikov V.N., Yeltsov O.S., Makeev O.G.
EFFECT OF NEW CYCLOPLATINATED COMPLEXES ON THE
VIABILITY OF CULTURED HUMAN GLIOBLASTOMA AND
OSTEOSARCOMA CELLS**

Innovation Center of the Chemical and Pharmaceutical Technologies

Institute of Chemical Technology

Ural Federal University named after the First President of Russia B. N. Yeltsin

Department of Medical Biology and Genetics

Ural State Medical University

Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: lezhneva@icloud.com

Аннотация. В статье представлены результаты исследований, которые были проведены на клеточных культурах глиобластомы и остеосаркомы (линии A-172 и HOS). Исследовалось влияние новых соединений платины на жизнеспособность культивируемых клеток. В результате был отмечен видимый цитотоксический эффект.

Annotation. The article presents the results of studies conducted on cell cultures of glioblastoma and osteosarcoma (lines A-172 and HOS). The effect of new platinum compounds on the viability of cultured cells was studied. As a result, a visible cytotoxic effect was observed.

Ключевые слова: A-172, HOS, соединения платины, цитотоксичность, цисплатин.

Key words: A-172, HOS, platinum compounds, cytotoxicity, cisplatin.

Введение

В настоящее время препараты платины, в частности цисплатин, являются базисным компонентом большинства схем полихимиотерапии опухолей, но имеют серьезные ограничения в виде токсичности, врожденной и приобретенной резистентности клеток опухоли [0]. Цисплатин демонстрирует значительный клинический успех, однако лекарственная устойчивость опухолевых клеток остается основным препятствием для его клинического применения [0]. Поэтому на сегодняшний день ведутся поиски в двух направлениях. С одной стороны, развиваются исследования новых химиотерапевтических средств с иными механизмами цитотоксического действия, с более избирательным действием на опухоль. С другой стороны, делаются попытки модификации координационных соединений платины с целью снижения их токсичности и увеличения биосовместимости [0].

Цель исследования – определить влияние новых соединений платины на жизнеспособность культивируемых клеток глиобластомы (A172) и остеосаркомы (HOS).

Материалы и методы исследования

Исследования проводили на культуре клеток глиобластомы линии A-172 и остеосаркомы линии HOS (получены от Института цитологии РАН, г. Санкт-Петербург), которые рассеивали за день до внесения исследуемых веществ в лунки 96-луночного планшета, в которых ряд 1 – контроль без клеток, ряд 2 и 3 – контроль с интактными клетками. Среда DMEM/Ham F-12 (SigmaAldrich, США), на которой культивировали клеточные культуры, содержала 10 % бычьей фетальной сыворотки (SigmaAldrich, США). Вносили суспензии исследуемых соединений в культуральной среде, приготовленной серийными разведениями из исходного раствора. Инкубировали при условиях 5 % содержания CO₂, t=37 °C и 95 % влажности.

В опытные группы вносили синтезированные ранее циклоплатинированные комплексы [3]. В культуры контрольной группы добавляли известный химиопрепарат цисплатин, в различных концентрациях: 0,5; 1; 2; 4; 8; 16; 32; 64 мМ. Клетки инкубировали при условиях 5 % содержания CO₂, t=37 °C и 95 % влажности в течение 72 часов.

Цитотоксический эффект исследовали с помощью МТТ теста. В лунки вносили 22 мкл раствора МТТ в PBS (5 мг/мл) и осуществляли инкубацию в течение 2,5 часов. После окончания инкубации раствор МТТ отбирали, клетки ресуспендировали в 200 мкл раствора ДМСО-ИПС (1:1) и измеряли оптическую плотность на планшетном спектрофотометре Multiskan GO 1.00.20 при длине волны 570 нм.

Все полученные данные подвергались статистической обработке на программе RStudio (Version 0.99.491 – RStudio, Inc.) с использованием пакета R версии 3.5.1. Нормальность распределения оценивали по тесту Шапиро-Уилка, гомогенность дисперсий – по тесту Бартлетта. Группы сравнивали с применением теста Краскела-Уоллиса. Для попарного сравнения групп

использован тест Неменьи. Различия считали статистически значимыми при $p < 0.05$.

Результаты исследования и их обсуждение

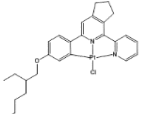
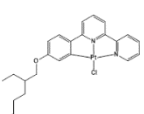
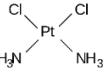
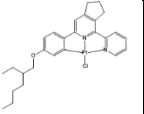
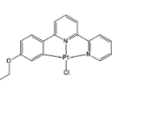
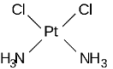
Была определена средняя ингибиторная концентрация (СИК), т.е. концентрация, которая подавляет на 50 % клеточную жизнеспособность линий A172 и HOS новыми соединениями платины и цисплатином (таблица 1). Механизм действия данных веществ заключается в нарушении функции нитей ДНК и образовании сшивок между ними [4]. Кривые ингибирования представлены на рисунке 1. При сравнении жизнеспособности клеток после 72 часов культивирования в присутствии изучаемых соединений были установлены статистически значимые различия между группами. Это может свидетельствовать о выраженном противоопухолевом эффекте новых соединений платины как на линии A172, так и на линии HOS ($p < 0.001$ и $p < 0.01$, соответственно).

Попарное сравнение групп с использованием теста Неменьи позволило выявить статистически значимые различия в жизнеспособности клеток исследуемых групп. Так, опытные группы SAF-08 и SAF-49 имели выраженные отличия от клеток, культивируемых в присутствии цисплатина ($p < 0.001$ – в обоих случаях). Однако различия между выборками SAF-08 и SAF-49 оказались несущественными ($p = 0.13$).

Сопоставимые, хотя и менее выраженные, результаты были получены на культурах клеток остеосаркомы человека. Так жизнеспособность клеток HOS, культивируемых в присутствии препарата SAF-08, снизилась на 15% относительно контрольных значений. Более выраженный эффект был достигнут в группе SAF-49, в которой было отмечено снижение жизнеспособности клеток на 37%. Хотя группы SAF-08 и SAF-49 статистически значимо не отличались друг от друга ($p = 0.14$), каждая из них продемонстрировала более значительный противоопухолевый эффект, чем препарат цисплатин ($p < 0.01$ – в обоих случаях).

Сравнительная характеристика данных о снижении выживаемости клеток после 72 часов инкубации с новыми веществами платины [3] и цисплатином, а также значения средней ингибиторной концентрации представлены в таблице 1.

Таблица 3
Снижение выживаемости клеток после 72 часов инкубации с новыми веществами платины и цисплатином

Соединение						
	SAF-49	SAF-08	Цисплатин	SAF-49	SAF-08	Цисплатин
Линия	A172			HOS		

Снижение выживаемости (после 72 часов инкубации) до, %	16	7	100	63	85	96
СИК, мкмоль/л	25	13	>64	>64	>64	>64

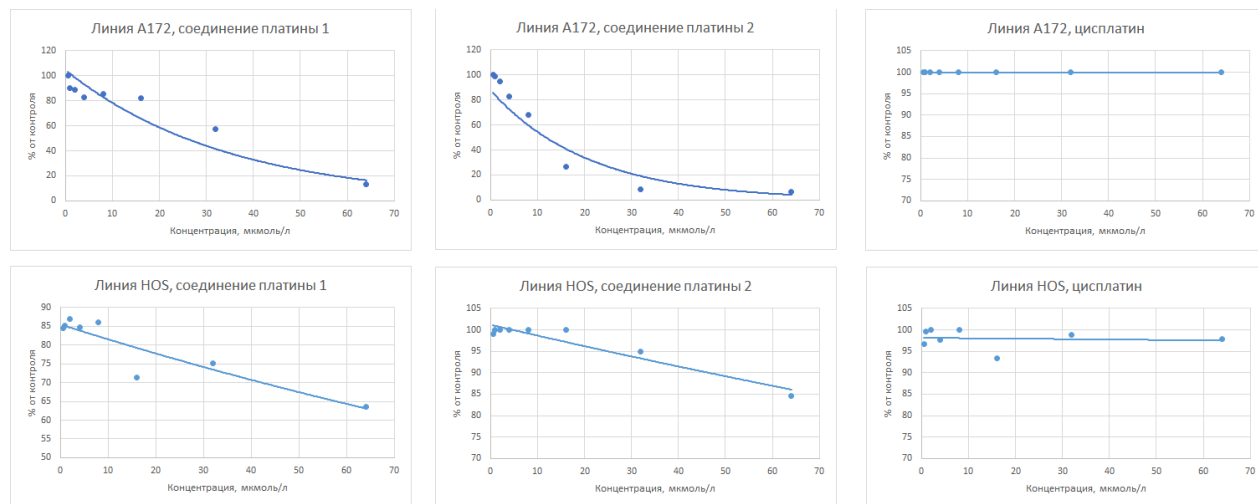


Рис. 4. Кривые ингибирования клеток линий A172 и HOS новыми соединениями платины и цисплатином

Выводы

1. Токсический эффект новых соединений платины на линиях A172 (глиобластома) и HOS (остеосаркома) оказался выше, чем у цисплатина. При этом линия HOS оказалась менее подвержена действию данных препаратов, исходя из чего можно сделать предположение о ее резистентности к препаратам платины в целом.

2. Создание новых молекул соединений платины и изучение их цитотоксичности создает возможность увеличить эффективность лечения за счет более мощного действия на опухоль глиобластомы и остеосаркомы.

Список литературы:

1. Яценко Л.Д. Роль препаратов платины в лечении злокачественных опухолей // Вестник проблем биологии и медицины. – 2014. – №19(106). – С. 36–39.
2. Chen S.H. New Insights into Mechanisms of Cisplatin Resistance: From Tumor Cell to Microenvironment / S.H. Chen, J.Y. Chang // International journal of molecular sciences. – 2019. – №20(4136). – С. 1–21.
3. Suleymanova, A.F. Measuring self-association of Pt complexes by ¹⁹⁵Pt NMR / A.F. Suleymanova, A. F., Eltsov, O. S., Kozhevnikov, D. N., Lantushenko, A. O., Evstigneev, M. P., Kozhevnikov, V. N. // Chemistry Select. – 2017. – №. 2. – С.3353-3355.
4. Taotao Z. Luminescent Cyclometalated Platinum(II) Complex Forms Emissive Intercalating Adducts with Double-Stranded DNA and RNA: Differential

Emissions and Anticancer Activities / Taotao Zou, Jia Liu, Ching Tung Lum, Chensheng Ma, Ruth Chau-Ting Chan, Chun-Nam Lok, Wai-Ming Kwok, and Chi-Ming Che. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2014. – № 53. – С. 10119–10123.

УДК614.2:616-03

Хаматханова А.Н., Каминская Л.А.

**САМООЦЕНКА ДЕВОЧКАМИ-ПОДРОСТКАМИ ЗДОРОВЬЯ И
ВЛИЯЮЩИХ НА НЕГО ФАКТОРОВ ЖИЗНЕННОГО ПРОСТРАНСТВА**

Кафедра биохимии

Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

Khamatkhanova A.N., Kaminskaia L.A.

**SELF-ASSESSMENT BY GIRLS-ADOLESCENTS OF HEALTH AND
THE FACTORS OF LIFE SPACE AFFECTING HIM**

Department of biochemistry Ural state medical university
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: khamatkhanovaanna@yandex.ru

Аннотация. В статье рассмотрены результаты самооценки девочек – подростков здоровья и факторов жизненного пространства. Считают себя здоровыми 75%, никогда не плачут 45%, всегда бывают на воздухе 50%; комфортно ощущают себя в школе 63%. Средней силы прямая корреляция выявлена в парах «высыпаюсь / охотно делаю уроки», «играю в телефон/ болит голова». Неблагоприятными сигналами в формировании здоровья подростков являются недостаток сна, головная боль, и сложные отношения со школой.

Annotation. The article considers the results of self –assessment of adolescent girls health and factors of living space. 75% consider themselves healthy, 45% never cry, 50% are always in the air; 63% feel comfortable in school. A direct correlation of medium strength was found in the pairs "I get enough sleep/ I willingly do my homework", "I play on the phone/ I have a headache". Adverse signals in the formation of adolescent health are lack of sleep, headache, and difficult relationships with school.

Ключевые слова: девочки-подростки, анкетирование, самооценка, здоровье.

Keywords: adolescent girls, questioning, self-esteem, health.

Успешное формирование здоровья детей зависит от многих факторов: семья, школа, уровень медицинского наблюдения и профилактики. Наблюдается ежегодное ухудшение состояния здоровья детского населения и тенденции к улучшению не наблюдается [5]. В связи с этим проблемы здоровья детей находятся под пристальным вниманием [2,4,5]. Исследование,