ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМА ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ДЕЙСТВИЯ НОВОГО АМИНОКИСЛОТНОГО КОМПЛЕКСА ЛИТИЯ

Залялютдинова Л.Н., Петров С.В., Ядыков О.А., Хусаинова Л.Ф., Зуева Н.Я., Иманаева Э.Р., Валеева А.В.
Казанский государственный медицинский университет, вирусологическая лаборатория РЦПБ СПИД МЗ РТ, лаборатория иммуногистохимической диагностики опухолей Республиканского онкологического диспансера, Казан

Многие комплексные соединения эссенциальных микроэлементов меди, ванадия, железа, лития и других обладают противоопухолевым действием in vivo и in vitro, и могут стать перспективным классом антибластомных препаратов. На кафедре фармакологии КГМУ изучаются противоопухолевые свойства новых оригинальных комплексов микроэлементов с аминокислотами и олигопептидами, синтезированных в НИЛ координационных соединений Казанского государственного университета А.В.Захаровым, В.Г.Штырлиным и другими. Наиболее эффективными и малотоксичными в экспериментах на животных оказались аминокислотные комплексы лития. Поэтому мы сочли целесообразным изучение механизма противоопухолевого действия нового аминокислотного комплекса лития.

В настоящей работе приводятся результаты исследования влияния соединения на рост опухолевых клеток in vitro. В качестве экспериментальной модели использована перевивная клеточная линия рабдомиосаркомы человека (РД). Монослойную клеточную культуру поддерживали на питательной среде Игла МЕМ с добавлением эмбриональной телячьей сыворотки. Клетки отслаивали смесью трипсина и версена в соотношении 1:1. Аминокислотный комплекс лития вносился в клеточную культуру из расчета 7,5 мкг на мл питательной среды, что соответствует $0,5 \times 10^{-4}$ моль/л Оценку результатов воздействия соединения на опухолевые клетки культуры проводили иммуногистохимически аведин-биотиновым методом через двое суток после его добавления в среду культивирования.

В работе использовались моноклональные антитела (DAKO) к онкомаркерам, маркерам дифференцировки и пролиферации клеток: bcl-2, p53, миогенину, десмину, Ki-67.

Было установлено, что единичные клетки интактной рабдомиосаркомы экспрессируют миогенин, что указывает на относительно высокую степень дифференцировки клеток опухоли. Новый аминокислотный комплекс лития существенно не влияет на экспрессию миогенина.

В реализации механизма противоопухолевого действия нового аминокислотного комплекса лития играет значение возможное нарушение цитоскелета клетки, выявленное по изменению окраски на десмин; а также торможение пролиферации, о чем свидетельствует изменение характера реакции на Ki-67 - ядерный маркер пролиферации. Подобные клеточные изменения укладываются в механизм гибели клетки по апоптотическому пути. В пользу этого указывает отсутствие антиапоптозного белка bcl-2 в клетках, культивированных с добавлением исследуемого препарата, и наличие апоптозиндуцирующего белка p53 в этих же клетках. Общепринято, что дисбаланс между этими белками в сторону увеличения p53 уводит клетку в апоптоз. Таким образом, одним из вероятных механизмов действия нового аминокислотного комплекса лития, проявляющего противоопухолевую активность в экспериментах in vivo, является индукция апоптоза.

THE STUDY OF MECHANISM OF ANTITUMOUR ACTIVITY OF NEW AMINOACID COMPLEX LITHIUM

Zalalutdinova L.N., Petrov S.V.,Jadukov O.A, Husainova L.F., Zueva N.A., Imanaeva E.R., Valeeva A.V.
Kazan State Medical University ,Republican Center Prophylaxis and Struggle against AIDS DISEASE Ministry of Public Health Republic Tatarstan, Republican Oncology dispensary, Kazan

Many complex compounds of essential elements copper, vanadium, iron, lithium and other show antitumour activity in vivo and in vitro, and can become the perspective class of antiblastic drugs. On department of pharmacology KSMU are studied the antitumour properties of new original complexes of trace elements with amino acid and oligopeptides, which synthesized by A.V.Zacharov, B.G.Zhturlin and others in Kazan State University. The amino acid complexes lithium were most active and small toxicity in experiments. So we exude the expedient study of mechanism of antitumour activity of new amino acid complex lithium.

In this work were shown the results of study of influence compound on growing of tumour cells in vitro. As experimental model is used celluar line rhabdomyosarcoma human (RD). Monocoat celluar culture support on culture medium Igla MEM with addition fetal calf serum. The cells separated with tripsin and versen in correlation 1:1. Amino acid complex lithium was entered in celluar culture 7,5 microg on ml culture medium that corresponds to $0,5 \times 10^{-4}$ mol/l. The estimation of results of influence of new compound on cancer cells of culture we conducted immunohistochemical with avedin-biotin methods for period 48 h on cell cycle progression.

In work were used the monoclonal antibody (DAKO) to oncomarkers, markers of differentiation and proliferation of cells: bcl-2, p53, myogenin, desmin, Ki-67.

There was is stated that single cells of intact rhabdomyosarcoma expression myogenin that points an differentiation of cells of tumor to comparatively high degree. New amino acid complex lithium greatly does not influence upon expression of myogenin.

In realization of mechanism of antitumour activity of new amino acid complex lithium plays importance possible breach cytoskelet of cells, revealled on change the stain on desmin; as well as braking an proliferation, about than witnesses change the nature to reactions on Ki-67 -