

Функционирование антиоксидантной системы в клетках лекарственно-устойчивых штаммов лейкоза P-388 мышей

Научный руководитель – Балакина Анастасия Александровна

Павлов Владислав Сергеевич

Студент (специалист)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет фундаментальной физико-химической инженерии, Направление инженерной химической физики, Москва, Россия

E-mail: vladislav1pavlov@gmail.com

Введение. Одной из проблем в терапии онкологических заболеваний является развитие лекарственной устойчивости (ЛУ) и множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) опухолей. Развитие ЛУ, а также подходы к преодолению ЛУ могут быть связаны с изменением регуляции антиоксидантной системы (АОС). Изучение функционирования антиоксидантной системы опухолевых клеток и ее роли в механизмах развития резистентности к противоопухолевым агентам — важная задача как для создания новых лекарственных препаратов, так и для подбора эффективных терапевтических режимов лечения онкологических заболеваний.

Цель исследования — изучить активность ферментов супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы (КАТ), концентрацию восстановленного глутатиона (ВГ) и экспрессию генов ферментов глутатионовой АОС в клетках ЛУ штаммов лейкоза P-388 мышей в норме и при действии противоопухолевых соединений.

Материалы и методы. Исследование проводилось на ряде ЛУ штаммов лейкоза P-388 мышей: P-388/руб, P-388/ЦФ, P-388/cPt, резистентных к рубомицину, циклофосфану и цисплатину соответственно. Активность СОД определяли по ингибированию фотохимического восстановления нитросинего тетразолия. Метод определения активности КАТ основан на образовании формальдегида из метилового спирта в присутствии пероксида водорода с последующим окрашиванием продукта реакции красителем пурпалд. Концентрацию ВГ определяли, используя качественную реакцию с 5,5-дитио-бис-(2-нитробензойной) кислотой, в результате которой образуется окрашенный продукт. Экспрессию генов определяли методом ПЦР в режиме реального времени с использованием красителя SYBR Green I.

Результаты. Показано, что все исследованные штаммы существенно не различались по активности СОД и КАТ. Введение животным с ЛУ штаммами препаратов - индукторов резистентности, не вызывало изменений в активности ферментов АОС. Введение животным со штаммом P-388/cPt терапевтической дозы доксорубина индуцировало снижение активности КАТ и СОД по сравнению с контролем. Аналогичный результат получен на штамме P-388/руб при введении терапевтических доз циклофосфана. Выявлено, что штаммы устойчивые к цисплатину и циклофосфану существенно отличались от исходного штамма по содержанию ВГ. Показано, что концентрация ВГ в клетках штамма P388/ЦФ значительно уменьшается при введении терапевтического препарата. В клетках штамма устойчивого к циклофосфану выявлен значительно более высокий уровень экспрессии ряда генов глутатионовой АОС по сравнению с исходным штаммом.

Заключение. Использование на ЛУ штаммах соединений, к которым выработана устойчивость, не оказывало значительного влияния на АОС клеток. Применение соединений, не являющихся индукторами ЛУ, сопровождалось снижением активности ферментов

АОС. Выявленное снижение активности ферментов при действии противоопухолевых препаратов может приводить к накоплению активных форм кислорода в опухолевых клетках и окислительному стрессу. ЛУ штамма Р388/ЦФ может быть обусловлена высоким уровнем активности глутатионовой АОС в клетках.

Иллюстрации

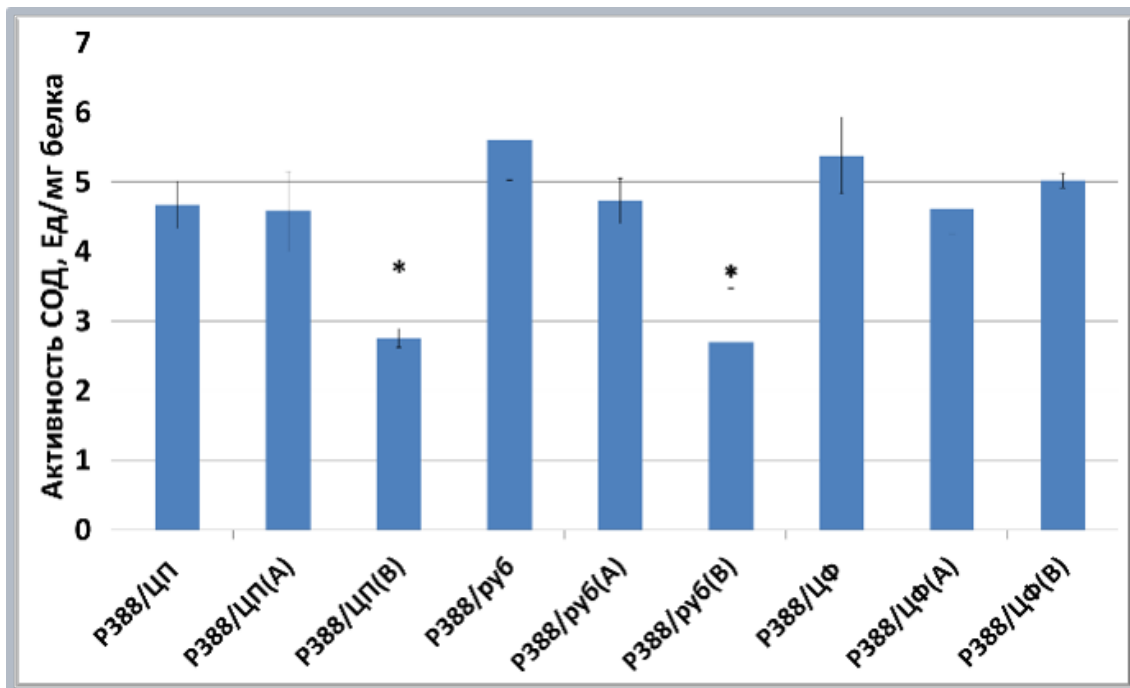


Рис. 1. Рисунок 1. Активность СОД штаммов лейкоза Р388 при лечении индуцирующими (А) и терапевтическими (В) препаратами

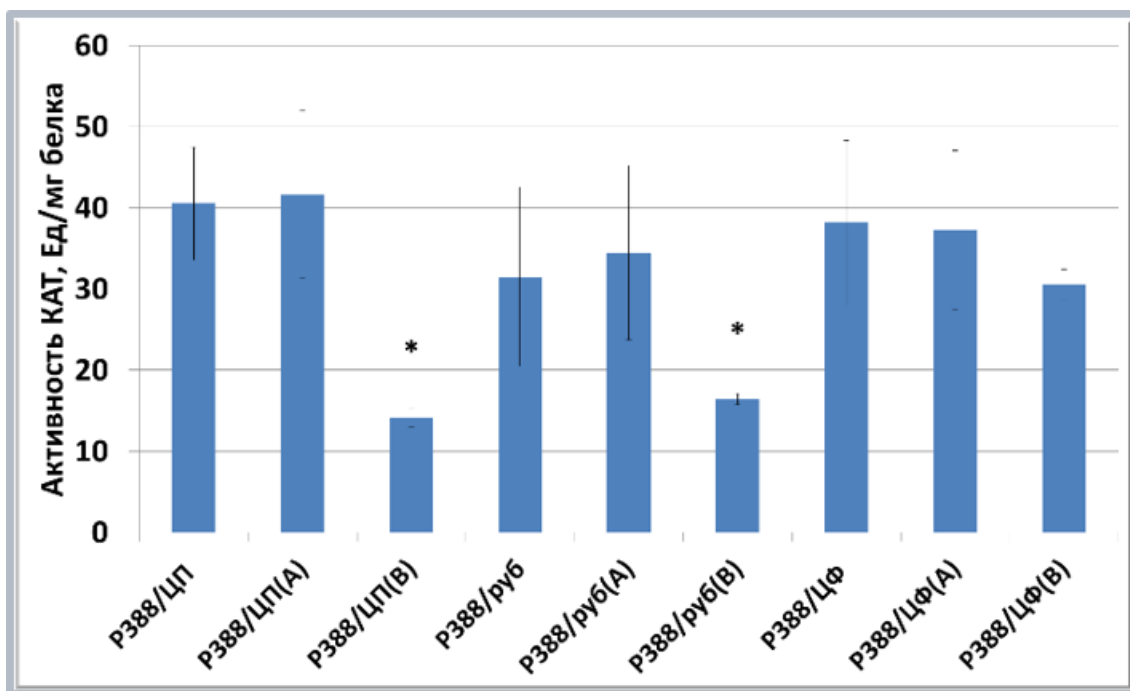


Рис. 2. Рисунок 2. Активность СОД штаммов лейкоза Р388 при лечении индуцирующими (А) и терапевтическими (В) препаратами

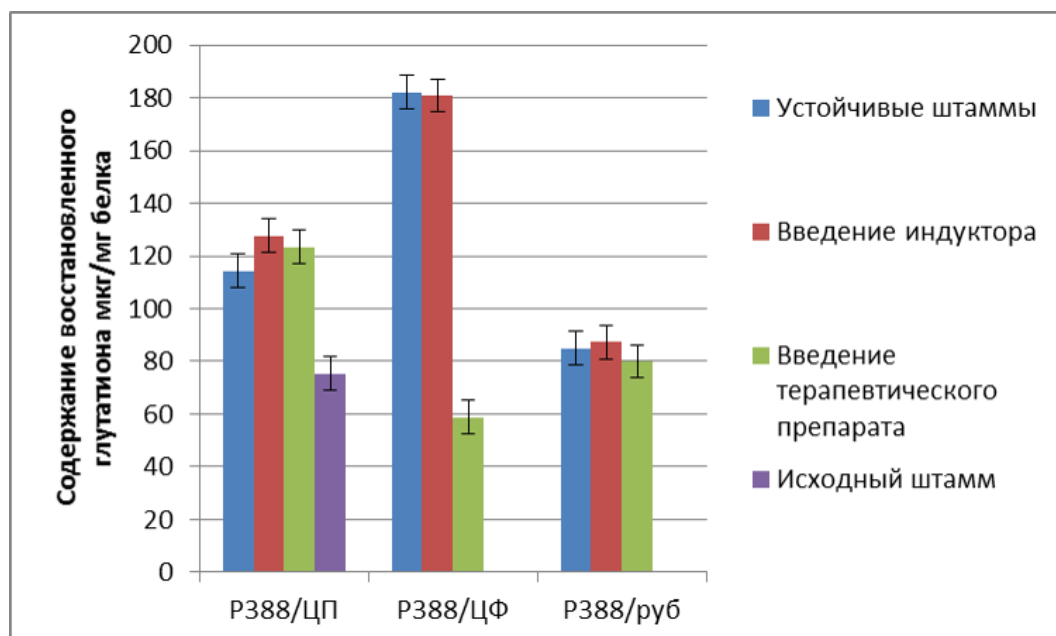


Рис. 3. Рисунок 3. Концентрация ВГ в штаммах лейкоза Р388 при лечении индуцирующими и терапевтическими препаратами