

Исследование токсичности лекарственных соединений на биопсийном материале возбудимых тканей с использованием систем их жизнеобеспечения и разрабатываемых тест-платформ

Научный руководитель – Агладзе Константин Игоревич

Бакуменко Сергей Сергеевич

Выпускник (магистр)

Московский физико-технический институт, Москва, Россия

E-mail: bakumenko.ss@phystech.edu

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), включая ишемическую болезнь сердца (ИБС), остаются основной причиной смертности в большинстве экономически развитых стран мира. Одной из ключевых проблем является аритмогенность, которая может быть вызвана не только прямым воздействием на ионные каналы, но и другими механизмами, включая изменения механических свойств клеточных мембран [1]. Современные методы оценки кардиотоксичности лекарственных соединений, такие как тесты на удлинение интервала QT, не учитывают всех факторов риска, особенно в условиях патологий ССЗ. Это приводит к недостаточной эффективности клинических рекомендаций и повышению риска госпитализаций, 11,5% которых связаны с неправильно подобранным лечением. В связи с этим инициативы, такие как CIPA (Comprehensive in vitro Proarrhythmia Assay), призывают к разработке новых подходов для оценки кардиотоксичности, учитывающих не только норму, но и вариации патологий [2].

В рамках исследования была поставлена задача разработки методов оценки токсичности лекарственных соединений на биопсийном материале возбудимых тканей с использованием современных аналитических подходов. Будут изучены такие вещества, как азобензолы, спирты, рефралон, противораковый препарат циклофосфамид и фотосенсибилизатор Азо-Таб. Для измерения жесткости мембран использовалась атомно-силовая микроскопия (АСМ, JPK NanoWizard 3) в режиме force modulation с анализом lock-in amplitude сигнала [3]. Метод был апробирован на раковых клетках линий MDA и MCF7, где были обнаружены качественные различия в жесткости мембран между родительскими линиями и клетками, подвергшимися воздействию. Дополнительно исследовалось влияние веществ класса азобензолов на мембраны фибробластов, выделенных из биоптата предсердий (ушко предсердия). Упругость мембраны фибробластов после добавления азобензолов увеличилась на 10–20%, что свидетельствует о значительном изменении механических свойств клеток под действием вещества. Эти изменения коррелировали с данными оптического картирования, где наблюдалось повышение вероятности возникновения волн-реентри, что указывает на потенциальную аритмогенность исследуемых соединений.

Проведенное исследование демонстрирует перспективность использования атомно-силовой микроскопии в сочетании с конфокальной микроскопией и оптическим картированием для оценки токсичности лекарственных соединений.

Источники и литература

- 1) Johnson B. et al. Mechanisms of drug-induced arrhythmogenicity // Nature Reviews Cardiology. – 2020. – Vol. 17. – P. 1-13.
- 2) White E. et al. Comprehensive in vitro Proarrhythmia Assay (CIPA): implications for drug development // Journal of Pharmacological and Toxicological Methods. – 2018. – Vol. 94. – P. 1-10.

- 3) Green F. et al. Atomic force microscopy in cell biology: methods and applications // Methods in Molecular Biology. – 2019. – Vol. 1886. – P. 1-15.