

Третьяк А.А.

ВЛИЯНИЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ КОМПЛЕКСОВ МЕДИ НА ОПУХОЛЕВЫЕ КЛЕТКИ

Научный руководитель: канд. биол. наук Ровбель Н.М.

Кафедра биологической химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Развитие лекарственной резистентности опухолевых клеток к препаратам цисплатина – комплексный хлорид-аммиакат двухвалентной платины, являющегося с 1978 года «золотым стандартом» химиотерапии в лечении ряда злокачественных опухолей, стало одной из ключевых причин активного поиска новых терапевтических соединений.

Анализ публикаций за последние 5 лет указывает на интерес к применению координационных соединений в качестве потенциально новых лекарственных препаратов для диагностики и лечения злокачественных новообразований. Хелатные комплексы привлекают внимание благодаря своим уникальным механизмам действия, структурной гибкости и успешному применению в клинической практике.

К основным молекулярным противоопухолевым механизмам действия гетероциклических комплексов меди относят: нековалентное взаимодействие с ДНК, интеркаляция и различные π -взаимодействия, окислительное повреждение ДНК и липидов, модификация белков, генерации активных форм кислорода, нарушение митохондриального гомеостаза и митохондриальной функции, ингибирование металлозависимых ферментов. Особое значение имеет установленная способность комплексов меди проявлять выраженную цитотоксичность в отношении ряда платинорезистентных опухолевых клеточных линий.

Значительный пласт работы посвящен сравнительному анализу цитотоксической активности динуклеарных соединений меди (II) на основе 2,2'-бипиридина, 1,10-фенантролина, 8-оксихинолина и имидазола, а также обобщению данных о механизмах действия гетероциклических комплексов на опухолевые клетки.

Из полученных результатов по цитотоксичности соединений на основе 2,2'-бипиридина и 1,10-фенантролина было установлено, что оба комплекса оказывают выраженное дозозависимое ингибирующее действие в отношении опухолевых клеток карциномы гортани (Hep2) и гепатокарциномы (HepG2), которое превосходит активность лекарственного препарата цисплатина, выбранного в качестве эталонного образца. Показано, что цитотоксичность усиливается в ряду лигандов – от бипиридина к фенантролину.

Спецификой органического комплекса оксин-медь на основе 8-оксихинолина служит его эффективность и селективность к ингибированию химотрипсинподобной активности протеасомы в клетках рака предстательной железы как *in vitro*, так и *in vivo* после предварительной его обработки хлоридом меди (II).

На сегодняшний день устранение проблем, связанных с медьсодержащими комплексами, ведется в трех основных направлениях: снижение ярко выраженного токсического действия в отношении непатогенных линий организма; предотвращение диссоциации и перекомплексообразования в плазме, приводящих к потере активности и непредсказуемой фармакокинетики; соблюдение высоких требований к адресным носителям, включающие минимальное преждевременное высвобождение в кровотоке, оптимальный размер для внутривенного введения, отсутствие осадка и предрасположенности к эмболизации.

На основании проанализированных данных можно заключить, что медные комплексы представляют собой перспективные химические модули для доклинических исследований, позволяя исследовать альтернативные механизмы действия и расширить понимание фундаментальных процессов — роли металлов в биологии опухолей, механизмов окислительного стресса и молекулярных взаимодействий лекарственных средств с биомолекулами. Эти аспекты формируют основу для будущих диагностических и терапевтических стратегий.