

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ МЕЛАФЕНА НА КЛЕТКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЖИВОТНЫХ В ОПЫТАХ *IN VIVO* И *IN VITRO*

Алексеева О.М., Бинюков В.И., Голошапов А.Н., Ерохин В.Н., Ким Ю.А.¹, Кременцова А.В., Миль Е.М., Семенов В.А., Фаттахов С.Г.²

Институт биохимической физики им. Н.М.Эмануэля РАН, Россия. Тел.: (495) 939-74-09, факс: (499) 137-41-01, 119334, Москва, ул. Косыгина, д. 4. E-mail:

olgavek@yandex.ru,

¹Институт Биофизики клетки РАН, г. Пущино

²Институт органической и физической химии Казанского научного центра РАН

В работе изучалось влияние малых доз мелафена (меламиновой соли бис (оксиметил) фосфиновой кислоты) на свойства опухолевых клеток животных *in vitro* – на Ca²⁺-сигнальную систему, на содержание белка регулятора p53 и антиапоптозного белка Bcl-2 в клетках асцитной карциномы Эрлиха (АКЭ) методами первичного светорассеяния и иммуноблоттинга; *in vivo* – на кинетику роста экспериментальных злокачественных новообразований солидных опухолей (карцинома Льюис мышей F1 C57BlxDBA). Мелафен вводили мышам в дозах 10⁻⁵ моль/кг, 10⁻⁹ моль/кг, 10⁻¹² моль/кг. Развитие опухолевого процесса отслеживали по изменению линейных размеров опухоли и по продолжительности жизни животных. Кинетические кривые динамики роста опухоли аппроксимировались функцией Гомперца.

В опытах *in vitro* было показано, что мелафен влияет на две мишени на поверхности клеток АКЭ – на пуринорецепторы P2Y₂ и на Ca²⁺-проводящие каналы емкостного входа (CRAC), значительно снижая их активность. Причем Ca²⁺-сигнальная система клеток АКЭ подвергалась угнетению даже при концентрациях 10⁻¹¹, 10⁻¹⁰ М. Ca²⁺-сигнальная система клеток оказывает влияние на кальций связывающие белки ряда S100, которые в свою очередь связываются с белком p53, изменяя его транскрипционную активность, и тем самым, возможно, осуществляя пути трансдукции сигнала апоптоза. При этом, белок S100B может оказывать как протективный, так и проапоптотический эффект. Было показано увеличение количества белка p53 и снижение количества белка Bcl-2 через 1,5 часа после воздействия, в то время как через 0,5 часа существенных изменений не наблюдалось. По-видимому, наблюдаемые эффекты свидетельствуют о развитии апоптоза через 1,5 часа после воздействия мелафена.

В опытах *in vivo* так же наблюдалось торможение роста карциномы Льюис при всех изученных дозах препарата. А именно, замедлялся темп роста опухоли и уменьшался средний объем опухоли на момент гибели животного. Средняя продолжительность жизни животных в опытных и контрольных группах практически не отличалась. Таким образом, изученный препарат (мелафен) оказал заметное тормозящее действие на свойства и рост карцином Эрлиха и Льюис при всех изученных дозах, даже при очень низких. Сочетание противоопухолевой эффективности с низкой токсичностью делает мелафен интересным для дальнейших онкологических исследований.