

РОЛЬ АСМ В ТЕСТИРОВАНИИ ПРОТИВОРАКОВЫХ ЛЕКАРСТВ

Зуевич А. В., Копач У. В., Шихалова А. А.

Гомельский государственный медицинский университет,

Республика Беларусь, Гомель

THE ROLE OF AFM IN TESTING ANTICANCER DRUGS

Zuevich A. V., Kopach U. V., Shikhalova A. A.

Gomel State Medical University, Republic of Belarus, Gomel

Аннотация: Формирование резистентности у опухолей к проводимому лечению является основным фактором, из-за которого смертность от злокачественных образований остается высокой. Способы оценки эффективности терапии, существующие на данный момент, направлены на пролонгированный результат и не могут воспринять ранние изменения в клетках, которые возникают сразу после введения препарата. Альтернативой является атомно-силовая микроскопия, которая позволяет в режиме реального времени вести наблюдения за состоянием живых клеток без их фиксации. Данный метод предоставляет возможность регистрировать изменение поверхностных структур и наномеханических свойств, таких как модуль упругости клетки. Указанные параметры могут быть использованы для ранней оценки эффективности противоопухолевых препаратов, а также выступать в роли индикаторов ответа на терапевтическое воздействие. Целью данного исследования является: изучение роли АСМ в тестировании противораковых лекарств.

Ключевые слова: Атомно-силовая микроскопия, рак, жесткость клеток, связь «лиганд-мишень», аденокарцинома легких.

Abstract: The formation of resistance in tumors to the treatment is the main factor due to which the mortality rate from malignant tumors remains high. The methods of assessing the effectiveness of therapy that exist at the moment are aimed at a prolonged result and cannot perceive early changes in cells that occur immediately

after the administration of the drug. An alternative is atomic force microscopy, which allows real-time observations of the state of living cells without fixing them. This method makes it possible to register changes in surface structures and nanomechanical properties, such as the modulus of cell elasticity. These parameters can be used for early assessment of the effectiveness of antitumor drugs, as well as act as indicators of the response to therapeutic effects. The purpose of this study is to study the role of AFM in testing anticancer drugs.

Keywords: Atomic force microscopy, cancer, cell stiffness, ligand-target relationship, lung adenocarcinoma.

Введение

Привычные подходы, которые применяются для оценки эффективности противораковой терапии направлены на оттянутые диагностические факторы, например, регресс опухоли. Это создает помехи в своевременной корректировке терапии на ранних этапах, а также не позволяет фиксировать начало резистентности. В последнее время атомно-силовая микроскопия (АСМ) занимает особое место среди методов биофизики живых клеток. Ее основное преимущество заключается в том, что можно отследить реакцию клеток после контакта с препаратом без фиксации и окрашивания, что снижает риск погрешности в исследовании.

Объекты и методы исследования

Для составления данного обзора были изучен и проанализирован ряд статей зарубежных авторов.

Результаты исследования и их обсуждение

Главный принцип методик атомно-силовой микроскопии заключается в том, что раковая клетка используется в качестве мишени для оценки эффективности терапии, а также создается акцент на том, как меняются физические свойства клетки. Выделяют три основных направления в

исследованиях: количественный анализ жесткости, изучение специфических молекулярных связей и визуализация структурных изменений на поверхности клетки.

Количественный анализ жесткости

В биофизике присутствует связь между раковыми клетками и модулем жесткости Юнга. На основе множества исследований был сделан вывод: раковые клетки имеют более низкое значение модуля Юнга в отличие от здоровых.

Снижение уровня жесткости клетки напрямую зависит от изменений в структуре ее цитоскелета. В опухолевых клетках сеть актиновых филаментов и микротрубочек становится менее планомерной, что делает клетку мягче, эластичнее и более податливой к деформации. Эти изменения способствуют тому, что раковые клетки могут легко просачиваться сквозь ткани и метастазировать.

В исследовании биомеханических свойств, в том числе и модуля Юнга, клеток аденокарциномы легкого человека A549 и нераковых клеток малых дыхательных путей (SAECs) с помощью атомно-силовой микроскопии было выявлено: первичные клетки SAECs обладают большим показателем модуля Юнга и более высокой адгезией по сравнению с раковыми клетками A549. При воздействии противоракового препарата доксорубицина у клеток A549 оба показателя возрастали, в то время как у здоровых клеток они снижались. Таким образом, исследование показало различие механизмов ответа между этими клетками [1].

Изучение специфических молекулярных связей «лиганд-мишень»

Изучение молекулярных связей между препаратом и его мишенью на раковой клетке является главной областью для исследований в биофизике и фармакологии, так как это позволяет понять механизм действия препарата на уровне единичных молекул. Основным инструментом данного исследования выступает метод АСМ-СМС (атомно-силовая микроскопия в режиме

микроскопии модуляции связи).

Исследования действия оридонина на взаимодействие между EGF (эпидермальный фактор роста) и EGFR (рецептор эпидермального фактора роста) на уровне единичных молекул в живых клетках плоскоклеточного рака пищевода хорошо демонстрирует перспективу данного метода для изучения механизма действия лекарств в живых клетках и для изучения внутриклеточных сигнальных молекул. Было выявлено, что препарат оказывает ингибирующее действие на взаимодействие между EGF-EGFR. Также эти результаты прояснили, как оридонин блокирует сигнальные события в раковых клетках [2].

Визуализация структурных изменений на поверхности клетки

Параметр шероховатости является одним из основных индикатором реакции клетки на воздействие противоопухолевых лекарств. Согласно экспериментальным данным можно сделать вывод о том, что под влиянием терапевтических агентов поверхность клетки подвергается существенным изменениям. После контакта с препаратом рост шероховатости фиксируется спустя 120-140 минут. Это делает АСМ-картирование прекрасным инструментом для ранней диагностики апоптоза, который опережает флуоресцентные методы выявления по параметру длительности исследования.

Визуализация структурных изменений на поверхности клетки была изучена при помощи влияния противоопухолевого препарата паклитаксела(РТХ) на клетки рака простаты(РСЗМ). Было выявлено, что после обработки клеток паклитакселом на мембране образуются нанопоры. Параметры этих пор зависели напрямую от времени воздействия и количества препарата. Такие изменения в мембране связаны с тем, что препарат провоцирует формирование ROS(активных форм кислорода). В свою очередь, ROS вызывает разрушение актиновых филаментов цитоскелета [3].

Данное исследование доказывает, что визуализация структурных изменений с помощью АСМ является прямым методом оценки эффективности

противоопухолевой терапии.

Заключение

Атомно-силовая микроскопия выступает в роли мощного аналитического метода для проверки противоопухолевых препаратов, обеспечивая возможность наблюдения живых биосистем в наномасштабе. Основное преимущество технологии заключается в фиксации динамики терапевтического ответа: АСМ регистрирует первичные изменения цитоскелета и клеточной мембраны еще до того, как они станут заметны с помощью привычных методов. Благодаря возможности измерения модуля упругости силы сцепления, исследователи могут оценить успешность терапии. Более того, изучение взаимодействия «лиганд-рецептор» на молекулярном уровне делает этот метод фундаментом для создания протоколов индивидуального подбора терапии и разработки высокоспецифичных препаратов нового поколения.

Список литературы:

1. Zhu J., Tian Y., et al. The effects of measurement parameters on the cancerous cell nucleus characterisation by atomic force microscopy *in vitro* // Journal of Microscopy. 2022. Vol. 287, No. 1. P. 3-18.
2. Pi J., Jin H., et al. Single molecule force spectroscopy for in-situ probing oridonin inhibited ROS-mediated EGF-EGFR interactions in living KYSE-150 cells // Pharmacological Research. 2017. Vol. 119. P. 479-489.
3. Zhang Y., Xu R., Wu J., et al. Nanopore-related cellular death through cytoskeleton depolymerization by drag-induced ROS // Talanta. 2024. Vol. 268, Pt. 2. P. 125355.

Сведения об авторах:

Зуевич Анастасия Викторовна – обучающийся медико-диагностического факультета, Гомельский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, г. Гомель.

Копач Ульяна Вадимовна – обучающийся медико-диагностического факультета, Гомельский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, г. Гомель.

Шихалова Анастасия Андреевна – преподаватель кафедры биологической химии, Гомельский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, г. Гомель.

Information about authors:

Zuyevich Anastasia Victorovna – student of the Faculty of Medical Diagnostics, Gomel State Medical University, Republic of Belarus, Gomel.

Kopach Ulyana Vadimovna – student of the Faculty of Medical Diagnostics, Gomel State Medical University, Republic of Belarus, Gomel.

Anastasia Andreevna Shikhalova – Lecturer at the Department of Biological Chemistry, Gomel State Medical University, Republic of Belarus, Gomel.

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОМУ И
СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКОМУ АНАЛИЗУ БИОЛОГИЧЕСКИ
АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ**

Иванов С. А.¹, Буянкина А. Е.², Береговых Г. В.²

¹*Новосибирский государственный медицинский университет,*

Россия, г. Новосибирск

²*Кемеровский государственный медицинский университет,*

Россия, г. Кемерово

**MODERN APPROACHES TO CHROMATOGRAPHIC AND
SPECTROMETRIC ANALYSIS OF BIOLOGICALLY ACTIVE
SUBSTANCES**

Ivanov S. A.¹, Buyankina A. E.², Beregovykh G. V.²

¹*Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia*

²*Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia*

Аннотация: Фитопрепараты на основе лекарственного растительного сырья сохраняют важное место в современной фармакотерапии благодаря многокомпонентности и мягкости действия. Однако стандартизация качества и анализ состава сложных растительных экстрактов остаются актуальной аналитической задачей. В данной работе систематизированы данные о компонентном составе флавоноидов, фурукумаринов и летучих соединений в