

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО И ИММУНОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ КОМПЛЕКСА КУКУРБИТ[7]УРИЛА С КАРБОПЛАТИНОМ

© 2018 г. А. А. Актанова<sup>2\*</sup>, А. А. Ермаков<sup>2</sup>, Е. А. Пашкина<sup>1,2</sup>

\*E-mail: reqiw\_zar@mail.ru

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», Россия, Новосибирск

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, Новосибирск

Кукурбитурил – наноразмерный кавитанд, применяемый в качестве системы доставки для различных лекарственных соединений, в том числе и для соединений платины. В работе исследовалось влияние комплексообразования с кукурбит[7]урилом на цитотоксическое действие карбоплатина. Комплексообразование изучаемых соединений платины с кукурбит[7]урилом приводит к усилению цитотоксического действия карбоплатина по отношению к клеточной линии меланомы мыши В16 и не влияет на жизнеспособность мононуклеарных клеток периферической крови.

**Ключевые слова:** кукурбитурил, карбоплатин, противоопухолевая терапия, цитотоксичность, опухолевые клеточные линии

DOI: 10.31857/S102872210002606-1

Адрес: 630099, Новосибирск, ул. Ядринцевская, д. 14, ФГБУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», Лаборатория клинической иммунопатологии, Актановой А. А.  
Тел. (383) 227 01 35, 8923 190 4706, E-mail: reqiw\_zar@mail.ru

### Авторы:

**Актанова А. А.**, студент пятого курса медико-профилактического факультета специальности медицинская биофизика ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Новосибирск, Россия;

**Ермаков А. А.**, студент пятого курса медико-профилактического факультета специальности медицинская биофизика ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Новосибирск, Россия;

**Пашкина Е. А.**, к. б. н., н. с. лаборатории клинической и экспериментальной иммунологии ФГБНУ «НИИ фундаментальной и клинической иммунологии», Новосибирск, Россия, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4912-5512>, SPIN: 2279-9539.

**Актуальность.** На сегодняшний день взаимодействие различных ксенобиотиков с организмом человека является недостаточно изученной проблемой, в рамках влияния данных молекул на отдельно взятые клетки организма человека, в частности на клетки иммунной системы. Внимание следует обращать не только на взаимодействие чужеродных веществ с клетками иммунной системы в ее нормальном «физиологическом» режиме, но и в сопряжении с патоло-

гией, например, при опухолевых заболеваниях. Данная патология в современном ее понимании вынуждает вести поиск новых лекарственных агентов для наилучшего подхода в химиотерапии рака, в том числе возможно применение наноразмерных кавитандов в качестве векторов доставки для усиления противоопухолевых свойств и снижения побочных эффектов [1]. Одним из примеров таких кавитандов являются кукурбит(п)урилы (СВ), которые обладают высокой способностью к кооперации с другими частицами, в частности с соединениями платины (II), известными своим цитостатическим действием [2]. Влияние комплексообразования с СВ[n] на биологические свойства лекарственных препаратов на сегодня изучено мало, но имеет большие перспективы, поэтому представляет значительный интерес в настоящее время [3, 4]. Известно, что СВ[7] обладает иммуномодулирующим действием [5], а значит, возможно, за счет своей активности может изменять действие цитостатических препаратов, в том числе и соединений платины (II).

**Цель.** Провести оценку цитотоксического действия карбоплатина с СВ[7] на иммунокомпетентные клетки (мононуклеарные клетки периферической крови) и опухолевые клетки (клеточная линия В16).

**Материалы и методы.** В качестве материала для исследования были использованы мононуклеарные клетки периферической крови (МНК ПК) условно здоровых доноров ( $n=6$ ), а также клетки перевиваемой линии меланомы мыши В16. Клетки культивировали в 96-луночном планшете в питательной среде RPMI-1640, содержащей 0,3% L-глутамина, 50 мкг/мл гентамицина, 25 мкг/мл тиенама и 10% инактивированной сыворотки FCS, в присутствии исследуемых соединений. Цитотоксическое действие оценивали через 48 часов (В16) либо 72 часа (МНК ПК) методом МТТ по определению уровня оптической плотности на спектрофотометре при длине волны 540 нм. Статистическую обработку полученных данных проводили с применением пакета прикладных программ «STATISTICA 6.0» (StatSoft, США). По данным проведенных исследований рассчитана медиана (Me) и интерквартильный размах (25 и 75 процентиля). Для сравнения динамики изменения показателя в исследуемых группах использовали непараметрические методы: критерий Вилкоксона, U-критерий Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** В результате было показано, что наноразмерный кавитанд СВ[7] оказывает цитотоксическое действие как на МНК ПК, так и на клетки линии В16 в концентрации от 1 мМ и выше.

Карбоплатин приводил к снижению жизнеспособности клеток культуры мышинной меланомы В16 в концентрации 0,2 и 0,3 мМ, в то время как добавление СВ[7] с карбоплатином в пропорции 1:1 вызывало снижение жизнеспособности при концентрациях 0,1, 0,2 и 0,3 мМ. Однако достоверных различий в цитотоксическом действии карбоплатина и карбоплатина с СВ[7] в концентрациях 0,01, 0,05, 0,1 и 0,2 мМ обнаружено не было, в то время как при культивировании клеток с комплексом СВ[7] с карбоплатином в соотношении 1:1 в концентрации 0,3 мМ жизнеспособность у клеток линии В16 была достоверно ниже, чем в присутствии карбоплатина в той же концентрации.

Было обнаружено, что цитотоксическая активность по отношению к МНК ПК проявлялась в концентрациях 0,1, 0,2 и 0,3 мМ как

у свободного карбоплатина, так и в комплексе 1:1 с СВ[7]. Достоверных различий между цитотоксическим действием на МНК ПК карбоплатина в свободной форме и комплекса с СВ[7] не наблюдалось.

Следовательно, было показано, что карбоплатин с СВ[7] (1:1) в концентрации 0,3 мМ более токсичен для опухолевых клеток, чем карбоплатин в той же концентрации. В то же время токсичность комплекса для МНК ПК в той же концентрации не отличается от токсичности карбоплатина.

**Выводы.** Комплексообразование с СВ[7] повышает цитотоксический эффект карбоплатина по отношению к опухолевым клеткам линии В16, в то время как цитотоксическое действие по отношению к первичной культуре иммунокомпетентных клеток (МНК ПК) остается неизменным. Таким образом, использование наноразмерного кавитанда СВ[7] в качестве системы доставки для цитостатических препаратов может позволить повысить эффективность и снизить токсический эффект противоопухолевой терапии.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18–315–00158.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Oberoi H. S., Nukolova N. V., Kabanov A. V., Bronich T. K.* Nanocarriers for delivery of platinum anticancer drugs. // *Adv Drug Deliv Rev.* – 2013. – V.65. – 1667–1685.
2. *Kuok K. I., Li S., Wyman I. W., Wang R.* Cucurbit[7]uril: an emerging candidate for pharmaceutical excipients//*Journal of annals of the New York Academy of Sciences.* – 2017. – 1398. P. 108–119.
3. *Jeon Y. J., Kim S. Y., Ko Y. H., Sakamoto S. et al.* Novel molecular drug carrier: encapsulation of oxaliplatin in cucurbit[7]uril and its effects on stability and reactivity of the drug // *Org. Biomol. Chem.* – 2005. – V. 3. – P. 2122–2125
4. *N. J. Wheate.* Improving platinum (II)-based anticancer drug delivery using cucurbit [n] urils// *Journal of inorganic biochemistry.* – 2008. – V.102. – P. 2060–2066
5. *E. A. Kovalenko, E. A. Pashkina, L. Y. Kanazhevskaya, A. N. Masliy, V. A. Kozlov.* Chemical and Biological Properties of a Supramolecular Complex of Tuftsin and Cucurbit[7]uril // *Int Immunopharmacol.* 2017 – V.47. – P. 199–205

## ANALYSIS OF ANTITUMOR AND IMMUNOTOXIC EFFECTS OF THE COMPLEX OF CARBOPLATIN AND CUCURBIT[7]URIL

© 2018 A. A. Aktanova<sup>1\*</sup>, A. A. Ermakov<sup>1</sup>, E. A. Pashkina<sup>1,2</sup>

\*E-mail: reqiw\_zar@mail.ru

<sup>1</sup>FSBSI Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russia;

<sup>2</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Cucurbituril is a nanoscale cavitand used as a delivery system for various drug compounds, including platinum compounds. The effect of complexation with cucurbit[7]uril on the cytotoxic effect of carboplatin was investigated. Complexation of cucurbit[7]uril with platinum compounds leads to an increase in the cytotoxic effect on the B16 tumor line and does not affect the viability of peripheral blood mononuclear cells.

*Key words:* Cucurbit[n]uril, carboplatin, anticancer drugs, cytotoxicity, tumour cell lines

### Authors:

**Aktanova A. A.**, ✉ fifth-year student of the Faculty of Medicine and Prevention of the specialty of Medical Biophysics, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;

630099, Novosibirsk, Yadrinsevskaia street, 14. **E-mail:** reqiw\_zar@mail.ru;

**Ermakov A. A.**, fifth-year student of the Faculty of Medicine and Prevention of the specialty of Medical Biophysics, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;

**Pashkina E. A.**, PhD, Researcher, Experimental and Clinical Immunology Laboratory of FSBSI Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russia, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4912-5512>, SPIN: 2279-9539.

---

---

## РАЗРАБОТКА ДНК-ВАКЦИНЫ ПРОТИВ ВИЧ-1

© 2018 г. Е. Б. Акулова<sup>1\*</sup>, Б. В. Мурашев<sup>2</sup>, С. В. Веревоцкий<sup>1</sup>,  
А. Э. Машарский<sup>1</sup>, Р. И. Аль-Шехадат<sup>1</sup>, В. А. Поддубный<sup>3</sup>,  
О. В. Зозуля<sup>3</sup>, Н. В. Востокова<sup>3</sup>, А. П. Козлов<sup>1,2</sup>

\*Email: akulova@hpb-spb.com

<sup>1</sup>ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов»  
Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>Частное научно-исследовательское учреждение «Биомедицинский центр»,  
Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup>ООО «Инновационная Фармацевтика» (Компания ИФАРМА), Москва, Россия

Получены результаты клинических испытаний I и II фазы, свидетельствующие, что ДНК-вакцина против ВИЧ/СПИД «ДНК-4» безопасна и хорошо переносится здоровыми добровольцами и пациентами с ВИЧ, получающими стабильную антиретровирусную терапию первой линии. Вакцина вызывает развитие ВИЧ-специфического Т-клеточного иммунного ответа у 100% вакцинированных. Терапевтическая ДНК-вакцинация, осуществляемая на фоне кАРТ, у ряда пациентов может приводить к разрушению латентных вирусных резервуаров, что сопровождается реактивацией провирусных геномов и/или освобождением латентных вирусных РНК.

**Ключевые слова:** ВИЧ, СПИД, ДНК-вакцина, клинические исследования, латентные вирусные резервуары, антиретровирусная терапия

DOI: 10.31857/S102872210002607-2

---

### Авторы:

**Акулова Е. Б.**, заместитель начальника лаборатории молекулярной биологии ВИЧ ФГУП «Гос.НИИ особо чистых биопрепаратов» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;

**Email:** akulova@hpb-spb.com;

**Мурашев Б. В.**, к.б.н., с.н.с. ЧНИУ «Биомедицинский центр», Санкт-Петербург, Россия;

**Веревоцкий С. В.**, с.н.с. лаборатории молекулярной биологии ВИЧ ФГУП «Гос.НИИ особо чистых биопрепаратов» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;