

Министерство науки и высшего образования РФ
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
«КАЗАНСКИЙ (ПРИВОЛЖСКИЙ) ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ИНСТИТУТ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ И БИОЛОГИИ

КАФЕДРА ГЕНЕТИКИ

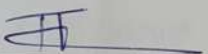
Специальность: 06.03.01 – биология

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА
Магистерская диссертация

**Поиск молекулярных мишеней новых противоопухолевых
средств на основе пиридоксин-содержащих производных
дегидрозингерона и доксорубицина**

Работа завершена:

« 7 » 05 2021 г.



(Т. Мохаммад)

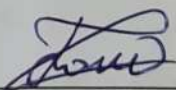
Работа допущена к защите:

Научный руководитель:

к.б.н., старший научный сотрудник

НОЦ фармацевтики КФУ

« 7 » 05 2021 г.



(О.В. Бондарь)

Заведующий кафедрой

д.б.н., профессор

« 7 » 05 2021 г.



(В.М. Чернов)

Казань – 2021

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	5
ВВЕДЕНИЕ	6
1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	8
1.1 Пиридоксин и его производные	8
1.1.1 Вероятные механизмы противоопухолевого действия пиридоксина	10
1.2 Куркумин и его производные	11
1.3 Структура куркумина и его производных	12
1.3.1 Феруловая кислота	14
1.4 Биодоступность и безопасность куркумина.....	16
1.5 Механизм действия куркумина	16
1.5.1 Профилактические свойства куркумина против рака	16
1.5.2 Ингибирование пролиферации и роста опухолевых клеток куркумином:.....	22
1.5.3 Индукция апоптоза в опухолевых клетках под воздействием куркумина	24
1.5.4 Куркумин ингибирует образование метастаз и ангиогенез опухолей	29
1.5.5 Сенситизация раковых клеток к химиотерапии куркумином	32
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	34
2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	34
2.1 Оборудование	34
2.2 Реактивы и материалы	34
2.3 Применяемые методы.....	36
2.3.1 Культивирование клеток животных.....	36

2.3.2	Определение цитотоксичности противоопухолевых композиций с использованием МТТ-теста	37
2.3.3Оценка накопления доксорубина в опухолевых клетках	39
2.3.4	Флуоресцентная микроскопия	40
2.3.5	Оценка трансмембранного потенциал мембран опухолевых клеток	40
2.3.6	АТФ-азная активность мембранного Р-гликопротеина	42
2.3.7	Определение микровязкости клеточных мембран.....	44
2.3.8	Спектрофотометрия	47
2.3.9	Электрофорез в агарозном геле	47
3	РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.....	49
3.1	Объекты исследования	49
3.2	Исследование противоопухолевых свойств новых производных дегидрозингерона	52
3.2.1	Оценка противоопухолевой активности композиций производных DZG с коммерческими цитостатиками.....	52
3.2.2	Влияние производных DZG на внутриклеточное накопление доксорубина.....	57
3.3	Определение влияния производных DZG на плазматические мембраны клеток РС-3	58
3.3.1	Определение влияния производных DZG на мембранный потенциал плазмалеммы.....	58
3.3.2	Оценка влияния производных DZG на микровязкость плазматических мембран	61
3.3.3	Оценка влияния производных DZG на АТФ-азную активность мембранного Р-гликопротеина	64

3.4 Исследование противоопухолевых свойств новых производных доксорубицина.....	68
3.4.1 Оценка комплексообразования новых производных доксорубицина с геномной ДНК	68
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	75
ВЫВОДЫ.....	77
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	78

ВВЕДЕНИЕ

Рак является одной из ведущих причин смерти во всем мире, лечение рака включает в себя комбинацию хирургической операции, лучевой и химиотерапии, которые часто сопровождаются тяжелыми побочными эффектами. Кроме того, у многих видов рака развивается устойчивость к лечению, что является одной из самых больших проблем, которые необходимо решить [Klimpel *et al.*, 2019]. Следовательно, существует растущая потребность в поиске и разработке новых терапевтических препаратов и/или комбинированной терапии. В связи с этим модификация многих природных соединений, имеющих биологическую активность, является одним из наиболее эффективных подходов к разработке новых противоопухолевых средств. Среди подобных веществ известны куркумин и его производное дегидрозингерон или феррулоилметан. Эти вещества были были интенсивно исследованы на предмет их противоопухолевой и антиоксидантной активности, они считаются потенциальными лекарственными средствами для лечения рака [Paiva *et al.*, 2013, Pongrakhananon, Rojanasakul, 2011]. Дегидрозингерон является структурным аналогом молекулы куркумина и характеризуется значительно лучшей растворимостью и биодоступностью по сравнению с ним [Namrannavar *et al.*, 2016]. В настоящее время многие исследования посвящены поиску новых, более эффективных структурных аналогов куркумина и дегидрозингерона [Pavel'yev *et al.*, 2018].

Химиотерапевтические препараты обычно используются в комбинации, которая дает несколько потенциальных преимуществ по сравнению с монотерапией. Композиции могут обеспечить большую эффективность терапии благодаря аддитивной или синергической активности лекарственных средств, специально воздействуя на пути, индуцирующие рак или поддерживающие

опухолевые клетки [Alfarouk *et al.*, 2015, Yap *et al.*, 2013]. В связи с этим, согласно доклиническим исследованиям, куркумин в комбинации с паклитакселом показал высокую эффективность в лечении резистентных форм опухолей [Wei *et al.*, 2017]. Подобные результаты позволяют предположить, что использование производных куркумина в комбинированной терапии может улучшить терапевтическую эффективность коммерчески доступных химиотерапевтических препаратов.

Целью нашего исследования является определение противоопухолевой активности композиций новых производных дегидрозингерона и коммерческих цитостатиков, а также исследование механизма действия новых производных доксорубицина.

Для достижения нашей цели мы поставили следующие **задачи**:

- 1) Оценить противоопухолевую активность композиций новых производных дегидрозингерона с коммерческими цитостатиками – доксорубицином, винбластином и паклитакселом в отношении опухолевых клеток человека.
- 2) Оценить влияние производных дегидрозингерона на накопление доксорубицина в опухолевых клетках
- 3) Оценить влияние производных дегидрозингерона на мембранный потенциал и микровязкость клеточных мембран опухолевых клеток.
- 4) Оценить влияние производных дегидрозингерона на АТФ-азную активность мембранного Р-гликопротеина.
- 5) Изучить комплексообразование новых производных доксорубицина с геномной ДНК.



АНТИПЛАГИАТ
ТВОРИТЕ СОБСТВЕННЫМ УМОМ

СПРАВКА

о результатах проверки текстового документа
на наличие заимствований

Казанский (Приволжский) федеральный
университет

ПРОВЕРКА ВЫПОЛНЕНА В СИСТЕМЕ АНТИПЛАГИАТ.СТРУКТУРА

Автор работы: Мохаммад Тараа -
Самоцитирование
рассчитано для: Мохаммад Тараа -
Название работы: Мохаммад Тараа 019401 pdf
Тип работы: Магистерская диссертация
Подразделение:

РЕЗУЛЬТАТЫ

ЗАИМСТВОВАНИЯ	8.1%
ОРИГИНАЛЬНОСТЬ	91.34%
ЦИТИРОВАНИЯ	0.56%
САМОЦИТИРОВАНИЯ	0%



ДАТА ПОСЛЕДНЕЙ ПРОВЕРКИ: 17.05.2021

Модули поиска: ИПС Адилет; Библиография; Сводная коллекция ЭБС; Интернет Плюс; Сводная коллекция РГБ; Цитирование; Переводные заимствования (RuEn); Переводные заимствования по eLIBRARY.RU (EnRu); Переводные заимствования по Интернету (EnRu); eLIBRARY.RU; СПС ГАРАНТ; Модуль поиска "КПФУ"; Медицина; Диссертации НББ; Перефразирования по eLIBRARY.RU; Перефразирования по Интернету; Патенты СССР, РФ, СНГ; Шаблонные фразы; Кольцо вузов; Переводные заимствования

Работу проверил: Бабынин Эдуард Викторович
ФИО проверяющего

Дата подписи: 28.05.2021

Подпись проверяющего



Чтобы убедиться
в подлинности справки, используйте QR-код,
который содержит ссылку на отчет.

Ответ на вопрос, является ли обнаруженное заимствование
корректным, система оставляет на усмотрение проверяющего.
Предоставленная информация не подлежит использованию
в коммерческих целях.