

---

## **ЦИТОТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ НАНОЧАСТИЦ МЕДИ НА ОПУХОЛЕВЫЕ КЛЕТКИ IN VITRO**

**И.В. Бабушкина**

Отдел лабораторной диагностики  
ФГУ «СарНИИТО» Минздравсоцразвития РФ  
*ул. Чернышевского, 148, Саратов, Россия, 410002*

**В.Б. Бородулин, Е.Г.Чеботарева,**

**Н.А. Бельская**

Кафедра биохимии и биофизики  
ГОУ ВПО «СГМУ им. В.И. Разумовского» Минздравсоцразвития  
*ул. Астраханская, 83, Саратов, Россия, 410012*

**И.А. Горошинская**

Лаборатория биохимии  
Саратовский научно-исследовательский онкологический институт  
*ул. Астраханская, 83, Саратов, Россия, 410012*

**Е.Ю. Златник**

Лаборатория цитологии  
Саратовский научно-исследовательский онкологический институт  
*ул. Астраханская, 83, Саратов, Россия, 410012*

В последние годы появились работы, посвященные применению нанотехнологий для молекулярной визуализации, молекулярной диагностики и терапии раковых заболеваний.

Целью данной работы является изучение влияния наночастиц (НЧ) меди на возможность индукции цитотоксического действия наночастиц металлов в клетках опухолевых линий и свежевыделенных злокачественных клетках.

Наночастицы меди были синтезированы плазмохимическим способом. Действие НЧ меди изучали на культурах клеток линий X563 и HeLa, а также со свежевыделенными опухолевыми клетками больных множественной миеломой. Культуру HeLa (рак шейки матки человека) выращивали на покровных стеклах в течение 24 часов при 37 °С в присутствии 5% CO<sub>2</sub>, следующие 24 часа ее инкубировали со взвесью НЧ меди в объеме 10 мкл на 200 мкл среды. Суспензионную культуру линии X563 (миелома мыши) культивировали в течение 24 часов. К 50 мкл культуры (0,8·10<sup>6</sup> клеток/мл) добавляли 10 мкл взвеси НЧ (1 мкг/мл) и инкубировали 30 мин. при 37 °С]. Клетки костного мозга от первично выявленных больных множественной миеломой выделяли из стерильного пунктата и инкубировали с НЧ меди (1 мкг/мл) в течение 45 мин. при 37 °С.

Цитологические препараты, приготовленные из проб опухолевых клеток, окрашивали по Романовскому—Гимзе и проводили тесты с трипановым синим для определения процента погибших клеток и аннексиновый — для отдельной оценки процента их гибели при апоптозе и некрозе.

Изучение действия НЧ меди на культуру клеток линии HeLa показало, что 24-часовая инкубация культуры с НЧ при 37 °С способствует 2—3-кратному повышению процента погибших клеток, оцениваемому в тесте с трипановым синим по сравнению с контролем (16% погибших клеток). Концентрации наночастиц 1 мкг/мл (42% погибших клеток) и 0,01 мкг/мл (51% погибших клеток) вызывают однонаправленное действие.

Результаты аннексинового теста продемонстрировали, что инкубация культуры с НЧ меди приводит к усилению апоптоза и некроза по сравнению с контролем. Раздельный подсчет погибших клеток с НЧ (19%) и без них (14%) показал, что среди клеток с визуально выявленными в них НЧ процент гибели был выше, всего — 33% погибших клеток, в контроле — 4%.

Результаты цитологического изучения препаратов культуры HeLa показали, что в ее клетках отмечены дистрофические изменения, нарушение формирования монослоя; выраженная вакуолизация и лизис цитоплазмы (Cu 1 мкг/мл), более низкая концентрация (0,01 мкг/мл), более резкие изменения: разрушение цитоплазмы, гиперхромность, пикноз и рексис ядер. Отсутствие митозов в опытных пробах и выраженность дистрофических признаков в ядре говорит о токсическом действии НЧ на ядерный аппарат. Все это демонстрирует цитотоксическое и антипролиферативное действие НЧ.

Результаты изучения влияния инкубации *in vitro* с НЧ меди на состояние культур суспензионной миеломной линии X563 и свежевыделенных от больных миеломной болезнью клеток миеломы (плазмоцитомы) продемонстрировали, что НЧ меди обладают высокой цитотоксичностью и вызывают повышение процента погибших клеток в 2—3 раза по сравнению с контролем. При цитологическом исследовании установлено, что клетки культуры X563 после инкубации с НЧ увеличиваются в размерах, становятся гиперхромными, демонстрируют дистрофические изменения в виде кариопикноза, кариорексиса, кариолизиса, вакуолизации ядра и цитоплазмы, в ряде случаев от клеток остаются «тени». НЧ также индуцируют гибель миеломных клеток, выделенных из костного мозга больных. При их действии наблюдается как выраженная стимуляция апоптоза и некроза в линейных и свежевыделенных миеломных клетках, так и развитие дистрофических изменений в них.

## **CYTOTOXIC ACTION OF COPPER NANOPARTICLES ON TUMOUR CELLS IN VITRO**

**I.V. Babushkina**

Laboratory and Functional Diagnostics Department  
FGU “SarNIITO Rosmedtechnology”  
*Chernyishevskogo str., 148, Saratov, Russia, 410002*

**V.B. Borodulin, E.G. Chebotareva,**

**N.A. Bel’skaya**

Biological Chemistry Department  
GOU VPO “SGMU Roszdrava”  
*Bolshaya Kazachya str., 112, Saratov, Russia, 410012*

**I.A. Goroshinskaya**

Laboratory of Biochemistry  
Saratov Research Oncological Institute  
*Bolshaya Kazachya str., 112, Saratov, Russia, 410012*

**E.Ju. Zlatnik**

Laboratory of Cytology  
Saratov Research Oncological Institute  
*Bolshaya Kazachya str., 112, Saratov, Russia, 410012*

Action of copper nanoparticles on the properties of the cell cultures: HeLa, X563 (myeloma of mice) and newly released bone-marrow cells from the patients with multiple myeloma was studied. The percentage of the lost cells of the cultures, dystrophic changes in cells were estimated. The results of investigation showed the opportunity of induction of cytotoxic and antiproliferative processes by copper nanoparticles in vitro.

**Key words:** copper nanoparticles, tumour cells.