

Е.И. Некрасова¹, О.О. Рябая², В.А. Тронов³

**РАЗЛИЧИЯ В ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ
КАЛКИЛИРУЮЩИМ АГЕНТАМ КЛЕТОК СЕТЧАТКИ
МЫШЕЙ В СРАВНЕНИИ С КУЛЬТИВИРУЕМЫМИ
КЛЕТКАМИ МЕЛАНОМЫ**

¹ИБХФ РАН, Москва, Россия;

²ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,
Москва, Россия;

³ИХФ РАН, Москва, Россия

Введение. Алкилирующие агенты применяются в химиотерапии (ХТ) лекарственно устойчивых опухолей: меланомы, ретинобластомы, глиобластомы. Часто у пациентов после ХТ отмечаются вторичные офтальмологические осложнения и даже утрата зрения. В работе оценивалась повреждающая способность алкилирующих агентов метилнитрозомочевины (МНМ) и темозоломида (ТМЗ) на клетках сетчатки мышей и на культивируемых клетках меланомы человека. МНМ в 60–70 г. широко применялась в клинике для лечения онкологических заболеваний. В данной работе МНМ использовалась в качестве гено- и цитотоксического маркера.

Цель исследования — сравнить цитотоксичности МНМ и ТМЗ на клетках меланомы и сетчатки.

Материалы и методы. Оценку ретиноксичности агентов проводили на мышах *in vivo* и на мышинной сетчатке *in vitro*. В 1-м случае мышам вводили внутривенно препараты (0,6 мМ). Спустя 5 и 24 ч после инъекции извлекали сетчатку из глаз, дезинтегрировали до клеточной суспензии и оценивали генотоксичность (повреждения ДНК) с помощью метода ДНК-комет. Цитотоксичность агентов на сетчатке определяли с помощью TUNEL-детекции апоптоза в микросрезах ткани. Во 2-м случае извлеченную из глаз интактных мышей сетчатку помещали в PBS и инкубировали 1 ч с препаратами (0,6 мМ). После инкубации получали клеточную суспензию и методом щелочных ДНК-комет определяли поврежденность ДНК. Результаты сопоставляли с гено- и цитотоксичностью этих же препаратов на клеточной линии меланомы человека Mel IL (цитотоксичность оценивали ММТ-тестом, генотоксичность — методом щелочных ДНК-комет) при концентрации препаратов 0,125 мМ, после 1 ч обработки прикрепленных клеток.

Результаты. Генотоксичность МНМ на сетчатке в обоих случаях значительно (в 2–3 раза, по средним значениям момента хвоста *mt*) превышала генотоксичность ТМЗ, что соответствовало результатам TUNEL-оценки цитотоксичности в срезах ткани. Напротив, в отношении меланомы, генотоксичность МНМ была ниже в 1,5 раза (по средним значениям *mt*), чем для ТМЗ, а, по данным МТТ, значение концентрации, вызывающее 50 % ингибирование роста популяции клеток (IC₅₀), для МНМ и ТМЗ составляло 3,5 и 0,36 мМ соответственно.

Заключение. Полученный нами результат сравнения гено- и цитотоксичности этих агентов на опухолевых клетках человека и на сетчатке у мышей может свидетельствовать о различных механизмах гено- и цитотоксичности алкилирующих агентов в сетчатке и опухолевых клетках. Данный факт следует учесть при разработке лекарственных средств, возможно, путем включения теста на токсичность в отношении сетчатки в стандартный протокол доклиниче-

ского исследования. Требуется дальнейшее исследование механизмов, обуславливающих противоположный эффект препаратов в отношении сетчатки и меланомы.

Л.М. Нигматуллин, И.Г. Гатауллин, А.Э. Бариев
ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МЫШЕЧНО-НЕИНВАЗИВНОЙ ФОРМОЙ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ, АССОЦИИРОВАННОГО С НОСИТЕЛЬСТВОМ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА ВЫСОКООНКОГЕННЫХ ТИПОВ
ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ», Казань, Россия

Введение. Вопрос роли вируса папилломы человека (ВПЧ) в развитии рака мочевого пузыря (РМП) в настоящее время остается открытым: результаты некоторых исследований показывают корреляцию инфицирования ВПЧ и развития РМП. Получены данные, согласно которым ДНК ВПЧ-16 нередко присутствует в образцах РМП.

Цель исследования — улучшить результаты органосохраняющего лечения папилломатоза и неинвазивного РМП путем разработки и внедрения научно обоснованных методологических подходов к противовирусной и фотодинамической терапии (ФДТ).

Материалы и методы. В исследование по изучению роли ВПЧ высокоонкогенных типов в рецидивировании папилломатоза и РМП после проведенного стандартного лечения (ТУР, ТУР + ранняя ВПХТ) включены 74 пациента, проходивших лечение с 2014 по 2016 г. в РКОД (Казань), с впервые выявленным папилломатозом, поверхностным РМП, поверхностным рецидивным РМП. На госпитальном этапе пациенты с выявленным носительством ВПЧ высокоонкогенных типов после оперативного лечения получали интраоперационную ФДТ с последующей инстилляцией ВПХТ доксорубицином 50 мг, с последующей АХТ (8 курсов). Противовирусная эффективность ФДТ оценивалась на основании диагностического алгоритма, включающего цистоскопию с повторной секстантной биопсией и вирусологическим исследованием.

Результаты. Среди изученных нами 74 случаев первичного РМП положительных случаев ВПЧ оказалось 14 (19 %). Среди них 8 (58 %) женщин, 6 (42 %) мужчин. В группе ВПЧ-положительных пациентов средний возраст составил 50,4 (2–82) года, а в группе ВПЧ-отрицательных 60,6 (48–82) года. ВПЧ-ассоциация преобладала среди пациентов с градацией G₂₋₃ по сравнению с пациентами с G₁.

Заключение. ФДТ мышечно-неинвазивной формы РМП является важным этапом лечения с воздействием не только на патологический (раковый) эпителий, но и на возможный причинный фактор канцерогенеза РМП, что позволяет не только излечить пациентов от РМП, но также провести эрадикацию высокоонкогенных штаммов ВПЧ в уротелии, что, безусловно, способствует полноценной реабилитации пациентов.