

в 1-ю вошли пациенты с опухолевой радикулитом ( $n = 7$ ), во 2-ю — с опухолевой миелопатией ( $n = 12$ ). В результате проведения интратекальной химиотерапии цитозаром отмечено уменьшение внутриспинального роста на 70 и 46 %, увеличение двигательной активности по шкале Карновского с 30 и 45 баллов до 65 и 70 баллов, снижение интенсивности корешковых болей с 10 и 9,5 единиц до 5,5 и 4,5 единиц по 2 группам соответственно.

**Заключение.** Таким образом, клинические результаты интратекальной терапии цитозаром больных ММ, осложненной внутриспинальным опухолевым ростом, показали его высокую противоопухолевую эффективность при лечении этой категории пациентов и подтвердили полученные данные в исследованиях чувствительности *in vitro* DISC-методом.

*Ф.И. Турсунова<sup>1</sup>, Т.И. Фетисов<sup>1,2</sup>, О.А. Власова<sup>2</sup>, В.П. Максимова<sup>2</sup>, И.Е. Мойжесс<sup>2</sup>, Г.А. Белицкий<sup>2</sup>, М.Г. Якубовская<sup>2</sup>, К.И. Кирсанов<sup>2</sup>*

#### **ВЛИЯНИЕ ДИМИНАЗЕНА НА ЦИТОТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТОВ *IN VITRO***

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

**Введение.** В последние годы для терапии злокачественных новообразований было разработано множество таргетных препаратов. Однако, несмотря на большое количество побочных эффектов и доказанную канцерогенную активность, противоопухолевые цитостатики продолжают применяться в качестве базовой терапии. Механизм действия генотоксических противоопухолевых препаратов тесно сопряжен с системой репарации, активность которой значительно влияет на эффективные дозы препарата. Частым событием при опухолевой трансформации является возникновение мутаций, которые приводят к инактивации путей репарации. Например, при мутации в генах *BRCA-1* или *BRCA-2* утрачивается такое звено репарации, как гомологическая рекомбинация. Подавление активности ферментов, отвечающих за NER- и BER-репарацию в данных клетках, приводит к увеличению эффективности генотоксических воздействий. Данный эффект получил название синтетической летальности. Семейство белков PARP, которое играет ключевую роль в репарации одно-, двухцепочечных разрывов и в экцизионной репарации, является перспективным направлением таргетной терапии. В связи с этим разработаны ингибиторы белка PARP-1, которые уже нашли применение в терапии некоторых видов опухолей. Однако данные препараты не лишены некоторых недостатков, к которым относится низкая избирательность. Ранее мы показали, что узкобороздочные лиганды (УБЛ) ингибируют PARP-1 по ДНК-зависимому механизму. Выдвинуто предположение, что при совместном использовании УБЛ с цитостатиками будет наблюдаться синергический эффект их действия.

**Цель исследования** — оценка эффекта от совместного применения УБЛ и цитостатиков на клетках опухолевых культур.

**Материалы и методы.** Использовали клетки рака молочной железы (MDA-MB-453) и рака толстого кишечника

(HT-29). Клетки обрабатывали УБЛ, доксорубицином и цисплатином, а также их комбинациями. Цитотоксичность препаратов и их комбинаций определяли при помощи МТТ-теста.

**Результаты.** Показано, что при действии диминазена и доксорубицина на опухолевые клетки наблюдается синергический эффект действия препаратов (для HT-29—0 + 15 ≠ 42, для MDA-MB-231—5 + 3 ≠ 37), тогда как при совместном действии диминазена и цисплатина эффект был близок к аддитивному.

**Заключение.** Таким образом, продемонстрировано, что совместное применение классического цитостатика доксорубицина и ингибитора белка репарационной системы PARP-1 диминазена приводит к повышению чувствительности опухолей к химиопрепаратам и к возникновению эффекта синтетической летальности. Данный эффект может быть использован в терапии злокачественных новообразований с целью снижения дозы препаратов и тем самым уменьшения частоты возникновения нежелательных реакций на препараты.

#### **А.Ю. Фадеев, М.Н. Якунина, Е.М. Трещалина ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРАНСАРТЕРИАЛЬНОЙ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИИ РАЗВИВШИХСЯ ПЕРЕВИВАЕМЫХ ОПУХОЛЕЙ ЖИВОТНЫХ С ПОМОЩЬЮ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ МИКРОСФЕР НА ОСНОВЕ ПОЛИВИНИЛОВОГО СПИРТА**

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

**Введение.** Трансартериальная (внутриартериальная, в/а) химиоэмболизация (ТАСЕ) с применением нагруженными цитостатиками микросфер (МС) — высокоэффективный малоинвазивный метод интервенционной радиологии для лечения нерезектабельных опухолей с регионарным кровотоком. Для ТАСЕ используют импортные МС (DC-Bead), которые в России отсутствуют, но изучаются МС из поливинилового спирта, не нагруженные и нагруженные доксорубицином (DOX) (МИТХТ им. М.В. Ломоносова, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России). На этом фоне разработка отечественного аналогового препарата в условиях импортозамещения является актуальной.

**Цель исследования** — изучить эффективность ТАСЕ с помощью отечественных МС/DOX.

**Задачи.** 1. На крысах с внутримышечным (в/м) гепатоцеллюлярным раком PC1 скринировать МС/DOX в диапазоне доз. 2. На кроликах с в/м анапластическим раком VX2 оценить перспективность новых МС/DOX для ТАСЕ.

**Материалы и методы.** Опыты проводили на 49 крысах (7 гр. по 6 особей) с в/м PC1  $V_{ср} = 4,5 \text{ см}^3$ , получивших МС/DOX  $d = 0,2 \text{ мм}$  с высвобождением 60 % DOX за 7 дней, и 24 кроликах (4 гр. по 6 особей) с в/м VX2  $V_{ср} \geq 2 \text{ см}^3$ , получивших МС/DOX  $d = 0,4$  и  $0,6$  с высвобождением 70 % DOX за 16 дней. Агенты вводили крысам в бедренную артерию однократно в диапазоне доз в объемах не более 0,1 мл с кумулятивной дозой по DOX (КД) не более 10,5 мг/кг, кроликам в объемах не более 1,0 мл (КД — не более 12,8 мг/кг). Использовали контроли роста опухоли (КРО), разбавителя (КР) и эмболизации (МС). Об эф-