

в 1-ю вошли пациенты с опухолевой радикулопатией ($n = 7$), 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. Турсунова¹, Т.И. Фетисов^{1,2}, О.А. Власова²,
В.П. Максимова², И.Е. Мойжесс², Г.А. Белицкий²,
М.Г. Якубовская², К.И. Кирсанов²*

ВЛИЯНИЕ ДИМИНАЗЕНА НА ЦИТОТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТОВ *IN VITRO*

¹ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия;

²ФГБУ «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 синтетическая летальность. 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-

фективности в/а TACE судили по блокированию сосудистого русла под контролем рентгеноконтрастной ангиографии. Эффективность в/а TACE оценивали для PC1 по показателю скорости роста опухоли (соотношение объемов опухолевых узлов до и после лечения, V_t/V_0), для VX2 — по соотношению площади опухоли (St/S_0), времени удвоения объема опухоли «т» и коэффициенту эффективности «К» («т» опыта/«т» контроля) под патоморфологическим контролем степени лечебного патоморфоза (ЛП). На 14 с констатировали число частичных ремиссий (ЧР). Полученные в опытах результаты подвергнуты статистической обработке с оценкой достоверности при $p < 0,05$.

Результаты. На крысах с в/м PC1 и в/а введением MC/DOX в объемах 0,034–0,1 мл (КД = 3,3–10,5 мг/кг) получен слабый эффект TACE: «т» = 11–16 дней; К = 5,5–8,9; ЛП = 1 ст. Уровень эффекта связан с малым сечением артерии, не позволяющим ввести необходимые объемы микросфер и дозу DOX. На кроликах с в/м VX2 с введением относительно высоких доз получен значимый достоверный верифицированный патоморфологически циторедуктивный эффект MC/DOX при максимальной из изученных дозировок. В группе MC/DOX-0,5 мл (КД = 6,4 мг/кг) — эффект TACE на уровне группы MC. Количественные показатели в 2,6 раза меньше группы КРО ($p < 0,02$): $St/S_0 = 2,5$; «т» = 8,0 дней; К = 2, ЛП = 1 ст., ЧР = 0 на фоне выраженного блокирования мелких артериол при сохранении магистрального кровоснабжения. В группе MC/DOX-1,0 мл (КД = 12,8 мг/кг) — эффект TACE, $St/S_0 = 1,75$; «т» = 7,0; К = 1,9, ЛП = 3 ст., ЧР = 5/6. Эффект реализован на 16 с после высвобождения полной КД = 32 мг.

Заключение. Последовательное изучение нагруженных цитостатиками MC на моделях внутримышечно трансплантированных перевиваемых опухолей крыс и кроликов позволяет отобрать и выявить значимый эффект TACE с использованием стандартных показателей и необходимого контроля. Полученные данные позволяют считать новые отечественные нагруженные DOX MC перспективными для TACE и рекомендовать завершение доклинического изучения.

Н.В. Филатова¹, Е.О. Зазнобина², М.А. Лапшина¹,

А.А. Балакина¹, В.Д. Сень¹, А.А. Терентьев¹

ИНДУКЦИЯ АПОПТОЗА В ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ MCF-7 ПРИ ДЕЙСТВИИ АМИНОНИТРОКСИЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ ПЛАТИНЫ (IV)

¹ФГБУН ИПХФ РАН, Черноголовка, Московская область, Россия;

²ФГБОУ ВО «Ивановский государственный университет», Иваново, Россия

Введение. Исследование клеточной гибели является важной задачей при разработке новых соединений с противоопухолевой активностью. В связи с высокой токсичностью комплексов платины (цисплатин, оксалиплатин, карбоплатин) проводятся синтез и испытания биологических свойств комплексных соединений платины с различными лигандами и нитроксильными радикалами. Внесение нитроксильного радикала в структуру комплексов платины (IV) снижает их цитотоксичность, в то время

как удлинение аксиальных лигандов усиливает цитотоксические свойства. Ранее нами исследована цитотоксичность аминонитроксильных комплексов платины (IV). На культуре клеток MCF-7, которые обладают повышенной устойчивостью к комплексам платины, показано, что аминонитроксильные комплексы платины (IV) превосходят по цитотоксичности цисплатин.

Цель исследования — изучить механизм клеточной гибели при действии аминонитроксильных комплексов платины (IV).

Материалы и методы. Исследована серия аминонитроксильных комплексов платины (IV) с общей структурой Pt (IV) (NH₃) (R • NH₂) Cl₂X₂, где R • NH₂ — нитроксильный радикал, а X — аксиальные лиганды. Эксперименты проводили на опухолевых клетках MCF-7 (аденокарцинома молочной железы человека). В качестве препаратов сравнения использовали цисплатин и сатраплатин. Все исследуемые соединения наносили в дозе IC₅₀ с экспозицией 6–24 ч. Состояние белка PARP и экспрессию белка p53 определяли с помощью иммуноблоттинга. Внутриклеточную локализацию белка p53 исследовали методом флуоресцентной микроскопии после окрашивания ДНК красителем DAPI и белка p53 — флуоресцентно меченными антителами.

Результаты. Результаты иммуноблоттинга показали, что все исследуемые соединения в дозе IC₅₀ вызывали увеличение экспрессии белка p53 с максимумом на 12 ч и его снижение к 24 ч. Методами иммуноблоттинга и иммунофлуоресценции установлено накопление белка p53 в ядре через 12 ч после введения исследуемых соединений. Показано, что все комплексы платины вызывают деградацию белка PARP, характерную для процесса апоптоза. В связи с тем что в клетках MCF-7 отсутствует каспаза-3, развитие апоптоза происходит с участием других эффекторных каспаз, таких как каспаза-6 и каспаза-7.

Заключение. Аминонитроксильные комплексы платины (IV) в дозе IC₅₀ вызывают гибель клеток MCF-7 по пути p53-зависимого, каспаза-3-независимого апоптоза.

Ю.П. Финашутина, Н.А. Лыжко, Л.А. Кесаева,

В.А. Мисюрин, О.Н. Солопова, Н.Н. Касаткина,

А.В. Мисюрин

ВАКЦИНИРОВАНИЕ БЕЛКОМ PRAME СДЕРЖИВАЕТ РОСТ PRAME-ЭКСПРЕССИРУЮЩЕЙ ОПУХОЛИ

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

Введение. Ген PRAME не экспрессируется в нормальных тканях, но избыточно экспрессируется в различных новообразованиях, включая солидные опухоли и гемобластозы. Белок способен вызывать специфический иммунный ответ у пациентов с меланомой и другими опухолями. В единичных случаях может происходить спонтанный лизис PRAME-экспрессирующей опухоли с длительным периодом выживаемости без рецидива болезни в последующем. Некоторые исследователи успешно выделили из крови пациентов острыми лейкозами Т-клетки, специфические к некоторым эпитопам белка PRAME. Возможность развития Т-клеточного ответа не исключает возможность развития В-клеточного ответа против PRAME.