

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. Филатова<sup>1</sup>, Е.О. Зазнобина<sup>2</sup>, М.А. Лапшина<sup>1</sup>,*

*А.А. Балакина<sup>1</sup>, В.Д. Сень<sup>1</sup>, А.А. Терентьев<sup>1</sup>*

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

<sup>1</sup>ФГБУН ИПХФ РАН, Черноголовка, Московская область, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ 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  $Pt(IV)(NH_3)(R \cdot NH_2)Cl_2X_2$ , где  $R \cdot NH_2$  — 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.