

1,1–124,1) и было эффективнее раствора ЦП 5,5 мг/кг (ОР 1,10 (0,37–3,27), $p = 0,861$). Использование гидрогеля ЦП 8,0 мг/кг характеризовалось тенденцией влияния на риск наступления летального исхода от прогрессирования опухолевого процесса (ОР 4,88 (95 % ДИ 0,86–27,61), $p = 0,07331$), в то время как использование раствора ЦП 8,0 мг/кг не влияло на данный показатель (ОР 0,71 (0,25–2,05), $p = 0,532$).

Заключение. Полученные экспериментальные данные свидетельствуют об ингибирующем эффекте исследованных гидрогелевых форм ЦП при их интраперитонеальном применении на рост и прогрессирование асцитной гепатомы Зайдела, что является основанием для продолжения исследований.

О.Ю. Рыбалкина^{1,2}, Е.П. Зуева¹, Л.Н. Зибарева²,
А.А. Бадулина², Т.Г. Разина¹, Е.Н. Амосова¹,
К.А. Лопатина^{1,2}, Е.А. Сафонова¹, Е.П. Федорова¹

ЭКДИСТЕРОИДЫ В ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ

¹ФГБНУ «НИИФУРМ им. Е.Д. Гольдберга», Томск;

²НИ ТГУ, Томск

Введение. Применение цитостатиков сопровождается высокой токсичностью в отношении активно пролиферирующих клеточных популяций организма, в частности системы гемопоэза, поэтому актуальным является поиск препаратов, снижающих токсические проявления специфического лечения и/или повышающих его эффективность. Перспективными в качестве средств дополнительной терапии опухолевых заболеваний могут быть экдистероидсодержащие лекарственные растения, ярким представителем которых является род *Silene*, обладающие широким спектром фармакологической активности и отсутствием токсичности.

Цель исследования — изучение влияния экстрактов *S. colpophylla* и *S. viridiflora* на развитие карциномы легких Льюиса (Lewis lung carcinoma, LLC) у мышей и эффективность лечения циклофосфаном (ЦФ), оценка их действия на периферическую кровь на фоне цитостатической терапии.

Материалы и методы. LLC перевивали внутримышечно по 5×10^6 клеток. ЦФ вводили мышам однократно внутривенно в дозе 125 мг/кг на 10-е сутки развития опухоли. Экстракты *S. colpophylla* и *S. viridiflora*, предоставленные лабораторией фитохимии Сибирского ботанического сада НИ ТГУ, вводили *per os* в дозах 50 и 100 мг/кг в течение 12 сут. В конце эксперимента (21-е сутки) определяли массу опухоли, вычисляли процент торможения ее роста, частоту метастазирования, подсчитывали количество и площадь метастазов в легких. Показатели периферической крови на 3-и сутки после введения ЦФ определяли с помощью гематологического анализатора «Muchic 18vet» (Cormay, Франция). При обработке результатов использовали непараметрические критерии Вилкоксона, Манна — Уитни и углового преобразования Фишера.

Результаты. Обнаружено, что введение ЦФ оказало достоверное ингибирующее влияние на развитие метастазов. Добавление в схему лечения ЦФ экстракта *S. colpophylla* в дозах 50 и 100 мг/кг вызвало повышение противоопухолевого эффекта терапии, при этом торможение роста опухоли составило 49 и 46 % соответственно. Аналогичные эффекты наблюдались при сочетанном назначении мышам экстракта *S. viridiflora* в дозах 50 и 100 мг/кг с ЦФ. При оценке действия

экстрактов на периферическую кровь обнаружено, что цитостатик оказал ингибирующее действие на клетки периферической крови мышей с LLC. Включение экстрактов в схему химиотерапии не изменило ингибирующего влияния ЦФ на клетки миелоидного и эритроидного ростков кроветворения, однако повысило содержание тромбоцитов в 2 раза в периферической крови животных с LLC ($p < 0,05$).

Заключение. Включение экстрактов *S. colpophylla* и *S. viridiflora* в схему химиотерапии приводит к повышению противоопухолевого действия ЦФ, а также препятствует развитию тромбоцитопении в периферической крови животных с LLC.

О.О. Рябая^{1,2}, А.А. Малышева¹, А.В. Егорова²,
Ю.А. Хоченкова¹, Е.В. Степанова¹, Д.А. Хоченков¹

ИНГИБИРОВАНИЕ АУТОФАГИИ ПОТЕНЦИРУЕТ ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ ТЕМОЗОЛОМИДА *IN VITRO* НА КЛЕТОЧНЫХ ЛИНИЯХ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМЫ

¹ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва;

²ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Минздрава России, Москва

Введение. В последние десятилетия большое внимание уделяется лечению метастатической меланомы (ММ) кожи, но несмотря на достигнутые успехи, прогноз течения болезни остается неблагоприятным (средняя выживаемость пациентов с ММ кожи в мире составляет 8–10 мес). Активно изучаются новые комбинации и пути лечения. Ингибирование процесса аутофагии, позволяющего опухолевым клеткам преодолевать неблагоприятные условия, во многих доклинических исследованиях показало положительный эффект на регрессию опухолей и увеличение продолжительности жизни пациентов.

Цель исследования — изучить влияние ингибиторов аутофагии (хлорокина (CQ) и LY-294002) на цитотоксичность темозоломида (TMZ) на клеточных линиях ММ кожи *in vitro*.

Материалы и методы. Были использованы клеточные линии ММ кожи, полученные от пациентов РОНЦ им. Н.Н. Блохина. Цитотоксичность оценивали МТТ-тестом, иммуноцитохимически, уровень апоптоза определяли методом двойного окрашивания аннексином V/пропидий йодидом с помощью проточной цитометрии. Исследования аутофагии проводили посредством вестерн-блоттинга и трансфекцией микро-рибонуклеиновой кислоты (миРНК) к белку Beclin 1 клеточных линий либо при использовании ингибиторов аутофагии CQ и LY-294002.

Результаты. Для исследования влияния CQ на цитотоксичность TMZ последний был взят в нетоксических концентрациях (100–200 мкМ). МТТ-тестом показано, что CQ усиливает действие TMZ, приводя к увеличению гибели клеток ММ в среднем на 20 %, клетки с мутацией в кодоне v600 гена *B-RAF* были более чувствительны к комбинации CQ и TMZ. Анализ запуска апоптоза после 24-часовой инкубации с препаратами показал, что уровень апоптоза не зависел от статуса гена *B-RAF*: TMZ (500 мкМ) в монорежиме вызывал гибель 3–8 % клеток. Однако под действием CQ возрастало количество апоптотических клеток до $17,5 \pm 2,9$ % у *B-RAF*^{v600} клеток, а у *B-RAF*^{wt} их уро-