

ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ ФЕНИЛБУТИРАТА В КОМБИНАЦИИ С 5-ФТОРУРАЦИЛОМ НА МОДЕЛИ КАРЦИНОМЫ ЭРЛИХА

Н.П. Фадеев, Р.И. Харисов, Е.Г. Кованько, Ю.И. Пустовалов, В.Л. Фадеева

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70/1

Контакты: Николай Петрович Фадеев nick.fadeev2010@yandex.ru

Введение. Продолжается поиск новых противоопухолевых препаратов с высокой эффективностью и низким токсическим профилем. Одним из перспективных классов противоопухолевых агентов, отвечающих этим требованиям, являются ингибиторы деацетилазы гистонов (HDAC), в частности фенилбутират натрия (ФБ).

Цель исследования – изучение дозовой и временной зависимости противоопухолевой активности и переносимости при пролонгированном пероральном введении ФБ в сочетании с 5-фторурацилом (5-ФУ) на модели карциномы Эрлиха.

Материалы и методы. Для исследования использовали ФБ в виде порошка для приготовления водного раствора, 5-ФУ вводили внутривенно однократно в дозах 200 и 100 мг/кг. Животные были разделены на 6 групп (по 20 мышей): 1-я группа (контрольная) получала обычную питьевую воду, 2-я группа – водный раствор ФБ в дозе 800 мг/кг/сут вместо питьевой воды, 3-я группа – 5-ФУ 200 мг/кг как максимально переносимая доза (МПД), 4-я группа – ФБ + 5-ФУ (800, 200 мг/кг), 5-я группа – 5-ФУ (100 мг/кг), 6-я группа – ФБ + 5-ФУ (800, 100 мг/кг). Животные получали препараты через 48 ч после перевивки в течение 14 дней. Критериями оценки противоопухолевого эффекта служили процент торможения роста опухоли (ТРО, %) и средняя продолжительность жизни (СПЖ, %) животных.

Результаты. Показано, что наиболее выраженное ингибирование роста опухоли наблюдалось при комбинированном лечении на 14-й день после перевивки в группе ФБ + 5-ФУ (200 мг/кг) и ФБ + 5-ФУ (100 мг/кг), ТРО = 92–96 % и 83–90 % соответственно по отношению к контролю. Сравнение сочетанной терапии с монотерапией показало ТРО = 63–72 % по отношению к ФБ и 54–57 % по отношению к 5-ФУ, что свидетельствует о наличии синергического противоопухолевого эффекта, который сохранялся в течение 21 дня на уровне ТРО = 72–87 % ($p < 0,05$). Пролонгированное пероральное введение ФБ в комбинации с 5-ФУ значительно улучшало толерантность и увеличило продолжительность жизни животных на 33 %, что в 1,5 раза больше, чем при монотерапии.

Выводы. Полученные данные позволяют заключить, что рациональное сочетание HDAC с цитотоксическими агентами способно преодолеть механизм устойчивости опухолевых клеток и привести к синергическому противоопухолевому эффекту, а также снизить токсичность.

Ключевые слова: фенилбутират, 5-фторурацил, карцинома Эрлиха, ингибитор деацетилазы гистонов, комбинированная терапия

DOI: 10.17650/1726-9784-2017-16-1-70-75

THE STUDY OF ANTITUMOR ACTIVITY OF PHENYLBUTYRATE IN COMBINATION WITH 5-FLUOROURACIL ON MODEL OF EHRLICH CARCINOMA

N.P. Fadeev, R.I. Kharisov, E.G. Kovan'ko, Yu.I. Pustovalov, V.L. Fadeeva

Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of Russia;
70/1 Leningradskay St., Pesochny, Saint. Petersburg, 197758, Russia

Introduction. Until now, the search continues for new anticancer drugs with high efficacy and low toxicity profile. One promising class of anticancer agents that meet these requirements are histone deacetylase inhibitors (HDAC), in particular, sodium phenylbutyrate (PB).

Aim. Experimental estimate of the dose and time dependence of the antitumor activity, and tolerability during prolonged oral administration of PB in combination with 5-fluorouracil (5-FU) on Ehrlich carcinoma model.

Materials and methods. The animals were divided into 6 groups ($n = 20$ mice): 1st (control group) – received normal drinking water, 2nd – PB (800 mg/kg), an aqueous solution instead of drinking water, 3th – 5-FU (200 mg/kg), as the maximum tolerated dose (MTD), 4th – PB + 5-FU (800, 200 mg/kg), 5th – 5-FU (100 mg/kg) intraperitoneally, once, and 6th – PB + 5-FU (800, 100 mg/kg). The drugs were administered sequentially 48 hours after inoculation for 14 days.

Results. The most pronounced inhibition of tumor growth was observed in the combined treatment on the 14th day after inoculation in group PB + 5-FU (200 mg/kg) and PB + 5-FU (100 mg/kg), tumor growth inhibition (TGI) = 92–96 % and 83–90 % respectively, compared to controls. Comparison of combined treatment with monotherapy showed a significant increase in TGI = 63–72 %, and with

respect to PB and 54–57 % relative to 5-FU, which indicating of synergistically antitumor effect, which persisted after treatment on level of TGI = 72–87 % ($p < 0.05$), which persisted for 21 days on level of TGI = 72–87%. Prolonged oral administration PB in combination with 5-FU significantly improved tolerance and increased lifespan of the animals at 33 %, which was 1.5 times more, compared with monotherapy.

Conclusions. These data allow to conclude that a rational combination of HDAC with cytotoxic agent is able to overcome the resistance mechanism of tumor cells and lead to a synergistic antitumor effect and lower toxicity.

Key words: phenylbutyrate, 5-fluorouracil, Ehrlich carcinoma, tumor growth inhibition, combined therapy

Введение

Современная стратегия в лечении злокачественных новообразований ориентирована на рациональную комбинацию противоопухолевых средств, обусловленную фенотипическими особенностями опухолевой клетки. Кроме того, большинство существующих препаратов не обладают избирательным действием без увеличения токсичности [1–3]. Для преодоления имеющихся барьеров используются препараты с различными механизмами противоопухолевого действия. Из них наиболее перспективные способны одновременно блокировать несколько различных механизмов онкогенеза. В последние годы в число препаратов, отвечающих этим требованиям, входят ингибиторы деацетилаз гистонов (HDAC), механизм которых заключается в стимулировании быстрого накопления гиперацетилированных гистоновых белков, приводящего к деконденсации хроматина и активации транскрипции ряда генов-супрессоров, подавленных в опухолевых клетках [4–6]. Многочисленными доклиническими и клиническими исследованиями установлено, что HDAC способны оказывать плейотропное противоопухолевое воздействие на различные фенотипические признаки опухолевой клетки [7, 8]. В данном контексте представляет интерес отчетливая тенденция включения в протоколы комбинированной терапии биотерапевтических агентов, которые отличаются высокой противоопухолевой активностью, низкой токсичностью и синергичны в комбинации с традиционными химиопрепаратами [9, 10]. Одним из представителей такого класса, привлекающим внимание онкологов, является фенилбутират (ФБ) — дериват масляной кислоты естественного биологического соединения, обнаруженного в органах и тканях человека в миллимолярных концентрациях. ФБ выступает ингибитором деацетилазы гистонов, механизм действия которого основан на эпигенетической регуляции нарушений клеточного цикла опухолей. В *in vitro* и *in vivo* исследованиях установлено, что ФБ обладает многофункциональными свойствами, индуцируя цитостазис, дифференцировку и апоптоз в опухолях различного генеза. Кроме того, терапевтический потенциал ФБ заключается в его способности снижать вовлеченные в опухолевый процесс прогрессию, инвазию и ангиогенез [11, 12]. Клинические испытания ФБ в качестве

монотерапии показали его низкую миелотоксичность [13], и поэтому возможна его комбинация с традиционными противоопухолевыми агентами, в частности 5-фторурацилом (5-ФУ), который применяется в лечении рака ободочной кишки и входит в схемы химиотерапии опухолей других локализаций. Как цитотоксический агент, 5-ФУ отличается высокой противоопухолевой активностью, однако имеет и серьезные побочные эффекты, такие как гематологическая и гастроинтестинальная токсичность [14, 15]. Механизм действия 5-ФУ основан на превращении его в опухолевых клетках в 5-фтор-2-дезоксисуридин-5'-монофосфат, являющийся конкурентным ингибитором тимидилатсинтазы (TS), избыточная экспрессия которой рассматривается как ключевой фактор, определяющий устойчивость опухоли к химиотерапии с 5-ФУ. Поэтому до сих пор ведутся поиски преодоления этих барьеров с использованием комбинации нескольких препаратов с различными механизмами воздействия с целью модификации нежелательных биологических реакций [16, 17]. В недавних исследованиях показана способность ФБ подавлять TS в опухолевых клетках различного генеза. Однако наряду с положительными результатами отмечаются и их недостатки, ассоциированные с выбором адекватных дозовых и временных показателей и селективной доставки лекарственных средств, которые способны сохранять свою активность на протяжении всего курса лечения, не увеличивая токсичность [18].

Таким образом, применение ФБ в комбинации с противоопухолевыми препаратами представляется перспективным, однако имеющиеся в литературе данные недостаточны или противоречивы и поэтому требуют дальнейшего изучения.

Цель данного исследования — изучить дозовую и временную зависимость противоопухолевой активности и переносимости при пролонгированном пероральном введении ФБ в комбинации с 5-ФУ на модели солидной опухоли Эрлиха.

Материалы и методы

Исследование проводилось на 120 половозрелых самках беспородных мышей весом $25 \pm 1,5$ г, которым опухоль Эрлиха в виде суспензии, содержащей 5×10^6 опухолевых клеток в 0,2 мл 0,9 % раствора

натрия хлорида, была перевита внутримышечно в бедренную часть задней лапы. Для исследования использовали препарат ФБ (производство Chemical-Line) в виде порошка для приготовления водного раствора. 5-ФУ вводили внутривентриально однократно в дозах 200 и 100 мг/кг. Животные были разделены на 6 групп (по 20 особей): 1-я группа (контрольная) получала обычную питьевую воду *ad libitum*, 2-я группа (опытная) – водный раствор ФБ в дозе 800 мг/кг/сут вместо питьевой воды (эта доза была нами определена в предыдущем исследовании как оптимальная терапевтическая доза) [13], 3-я группа – 5-ФУ в дозе 200 мг/кг, как максимально переносимая доза (МПД) [19], 4-я группа – ФБ + 5-ФУ 200 мг/кг, 5-я группа – 5-ФУ в дозе 100 мг/кг, 6-я группа – ФБ + 5-ФУ 100 мг/кг. Животные получали препараты через 48 ч после перевивки в течение 14 дней. Во время эксперимента также ежедневно оценивали объем выпитых растворов ФБ и сравнивали с данными контрольной группы. Средний объем выпитой каждой мышью жидкости был одинаков во всех группах и составил в среднем 2,5 мл. Критериями оценки противоопухолевого эффекта служили: процент торможения роста опухоли (ТРО, %) = $(V_k - V_0)/V_k \times 100$ %, где V_k – объем опухоли в контроле, V_0 – объем опухоли в опыте и увеличение продолжительности жизни (УПЖ, %) = $(СПЖ_0 - СПЖ_k)/СПЖ_k \times 100$ %, где СПЖ_к – средняя продолжительность жизни животных в контрольной группе (дни), СПЖ_о – средняя продолжительность жизни животных в опытной группе (дни).

В период проведения опыта и по его завершении не отмечено каких-либо изменений в поведении животных и их отношении к корму. Наблюдение за животными продолжалось до их гибели. Токсичность ФБ оценивалась по ранней гибели опытных мышей по сравнению с гибелью контрольных животных и изменению массы тела по сравнению с исходной, а также по состоянию показателей периферической крови. Полученные результаты подвергались статистической обработке с использованием критерия t Стьюдента и точного метода Фишера. Различия между сравниваемыми группами считались статистически достоверными при $p < 0,05$. Все манипуляции на животных проводились под контролем этического комитета РНЦРХТ МЗ РФ.

Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ динамики роста солидной опухоли (рис. 1, табл. 1) показал статистически достоверный противоопухолевый эффект во всех группах на протяжении всего эксперимента.

Наиболее выраженное ингибирование опухоли наблюдалось на 7-е и 14-е сутки после перевивки в группах ФБ + 5-ФУ в дозах 200 и 100 мг/кг

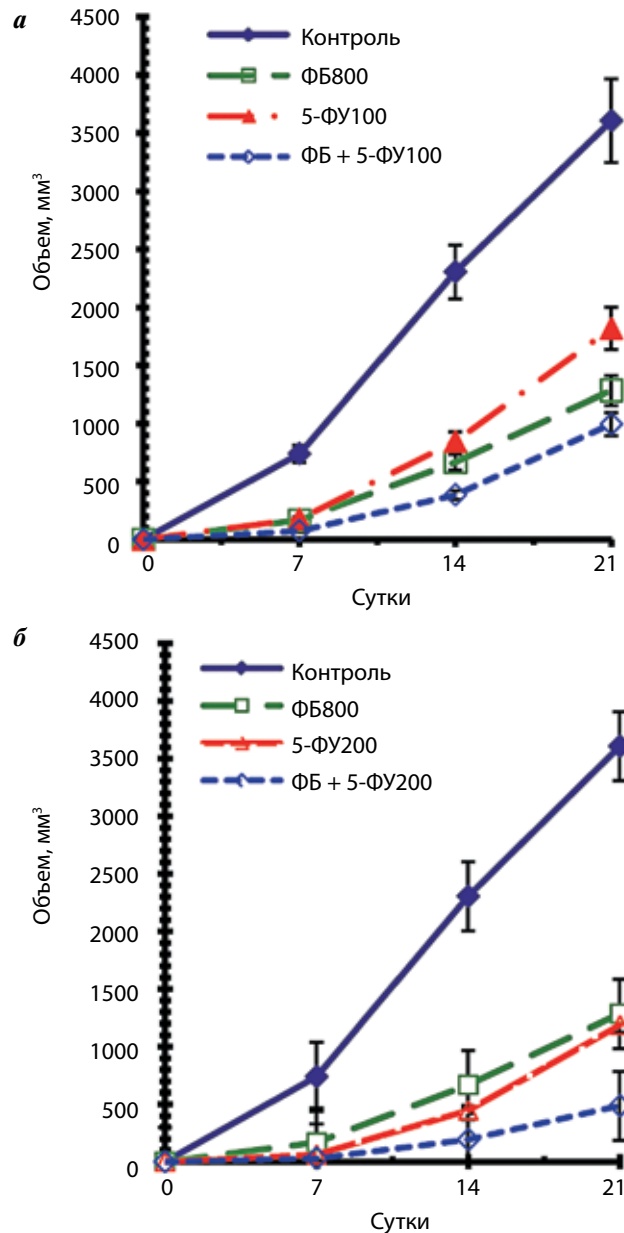


Рис. 1. Динамика роста опухоли в контроле и в группах 5-ФУ 200 мг/кг и ФБ + 5-ФУ 200 мг/кг (а) и в группах 5-ФУ 100 мг/кг и ФБ + 5-ФУ 100 мг/кг (б)

по критерию ТРО = 92–96 % и 83–90 % соответственно по отношению к контролю ($p < 0,05$). В группах, получавших ФБ и 5-ФУ в монорежиме, торможение роста опухолей было менее выраженным. Сравнение комбинированного лечения ФБ + 5-ФУ в дозах 200 и 100 мг/кг с монотерапией этими препаратами на 14-й день эксперимента показало статистически достоверное увеличение ТРО = 63–72 % по отношению к ФБ и на 54–57 % по отношению к 5-ФУ, что свидетельствует о наличии синергического эффекта ($p < 0,05$).

Привлекает внимание отчетливое последствие используемых препаратов, особенно в их комбинации,

Таблица 1. Влияние ФБ и 5-ФУ и их комбинации на торможение роста опухоли

| Группа, доза ФБ, мг/кг | Объем опухоли после перевивки, мм ³ | | | ТРО, % | | |
|------------------------|--|----------------|-----------------|-----------|------------|------------|
| | 7-е сутки | 14-е сутки | 21-е сутки | 7-е сутки | 14-е сутки | 21-е сутки |
| Контроль | 740,1 ± 107,0 | 2305 ± 261,8 | 3608,7 ± 232,8 | — | — | — |
| ФБ 800 | 167,7 ± 31,0* | 668,4 ± 86,5* | 1284,8 ± 231,2* | 77* | 71* | 64* |
| 5-ФУ 200 | 63,9 ± 2,97* | 446,6 ± 78,8* | 1186 ± 232,02* | 91* | 81* | 67* |
| ФБ + 5-ФУ 200 | 29,6 ± 6,75* | 191,7 ± 58,5* | 486,1 ± 108,8* | 96* | 92* | 87* |
| 5-ФУ 100 | 177,6 ± 32,6* | 845,8 ± 151,6* | 1820,4 ± 280,0* | 76* | 63* | 50* |
| ФБ + 5-ФУ 100 | 74 ± 6,7* | 385,4 ± 67,0* | 995,8 ± 65,7* | 90* | 83* | 72* |

Примечание. Статистически достоверно по отношению к контролю, * $p < 0,05$.

что позволяет удерживать противоопухолевый эффект на уровне ТРО = 72–87 % на 21-й день от начала лечения, что, как известно, является важным моментом при снижении «клеточного возврата» между циклами химиотерапии и роли ФБ как дифференцирующего агента [10]. Кроме того, сравнение полученных данных не выявило существенных различий в эффективности между двумя комбинациями, из чего следует, что применение 5-ФУ в меньшей дозе наиболее перспективно для снижения токсичности, о чем свидетельствуют данные, представленные на рис. 2.

Из рис. 2 следует, что на 14-й день после начала лечения достоверное снижение массы тела мышей наблюдалось только в группах 5-ФУ 200 мг/кг и ФБ + 5-ФУ 200 мг/кг и составило 16 и 10 % соответственно.

Гибель 2 мышей отмечена лишь в группе 5-ФУ 200 мг/кг, при их вскрытии обнаружены явления интоксикации в виде умеренного венозного полнокровия паренхиматозных органов и кишечника, что указывает на гастроинтестинальную токсичность. При сочетанном применении исследуемых препаратов не наблюдалось гибели мышей, диареи и отказа от корма на протяжении всего опыта. В дальнейшем отмечался медленный прирост массы тела только в группе ФБ + 5-ФУ 200 мг/кг, который к окончанию опыта достигал контрольных значений. В группах ФБ + 5-ФУ 100 мг/кг масса тела мышей соответствовала контролю на протяжении всего эксперимента ($p < 0,05$). К концу наблюдения отмечалось увеличение массы тела мышей, обусловленное ростом опухолевого узла, которое было наиболее выражено в контроле

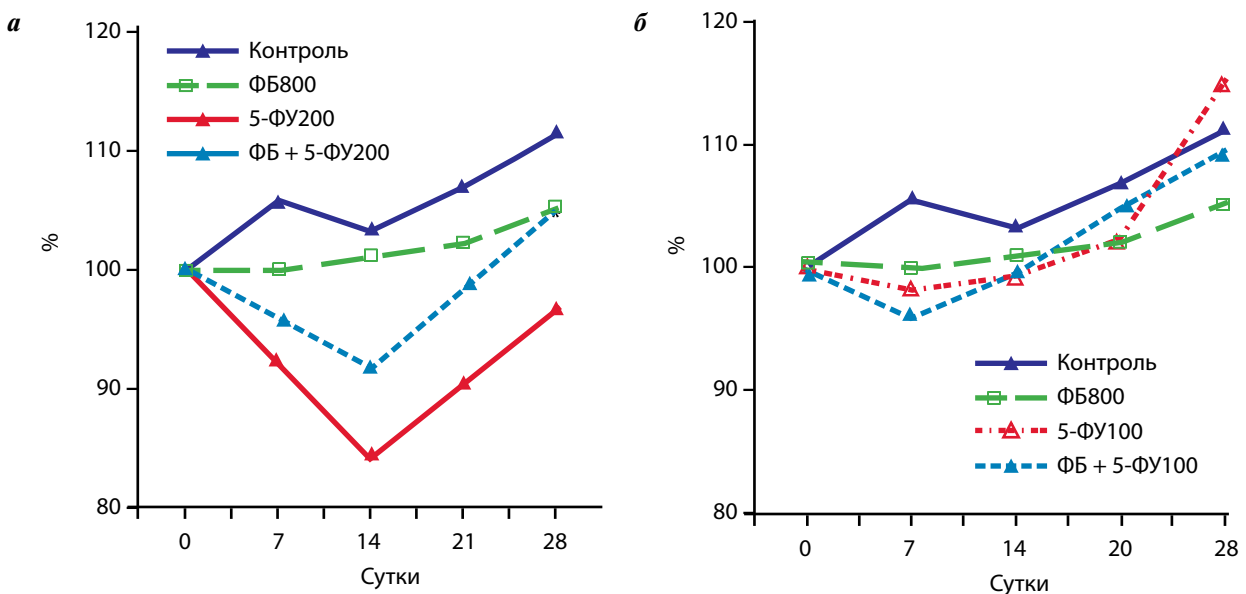


Рис. 2. Динамика изменения массы тела мышей в группах ФБ, 5-ФУ 200 мг/кг и ФБ + 5-ФУ 200 мг/кг (а) и в группах ФБ, 5-ФУ 100 мг/кг и ФБ + 5-ФУ 100 мг/кг (б)

и в значительно меньшей степени — в опытных группах, кроме группы 5-ФУ 100.

Как следует из табл. 2, наибольший эффект по увеличению средней продолжительности жизни опытных животных был получен при комбинации ФБ + 5-ФУ в дозе 200 и 100 мг/кг и составил 31–33 % соответственно по сравнению с контролем ($p < 0,05$), а при монотерапии этими препаратами УПЖ был почти в 1,5 раза меньше, что подтверждалось при сравнении с 25 и 75 % перцентилей с контролем.

Таблица 2. Влияние ФБ и 5-ФУ и их комбинации на продолжительность жизни мышей

| Группа, доза, мг/кг/сут | СПЖ, дни | УПЖ, % | Выживаемость, дни | |
|-------------------------|------------|--------|-------------------|-----------------|
| | | | 25-й процентиль | 75-й процентиль |
| Контроль | 27,3 ± 1 | | 27 | 32 |
| ФБ | 34,8 ± 1,4 | 22 | 31 | 42 |
| 5-ФУ 200 | 34,2 ± 4,1 | 23* | 34 | 43 |
| ФБ + 5-ФУ 200 | 39,7 ± 3,4 | 31* | 36 | 46 |
| 5-ФУ 100 | 34,1 ± 0,9 | 21* | 33 | 42 |
| ФБ + 5-ФУ 100 | 40,5 ± 2,2 | 33* | 37 | 47 |

Примечание. УПЖ по отношению к контролю, * $p < 0,05$.

Сравнительный анализ показателей периферической крови (табл. 3) не выявил статистически

значимых различий в группе, получавшей ФБ в монотерапии, что свидетельствует о его низкой миелотоксичности, отмеченной нами ранее [13]. Применение 5-ФУ 200 и 100 мг/кг в монотерапии и в комбинации на 7-е сутки после перевивки вызывало глубокую лейкопению. К 14-м суткам наблюдалась тенденция увеличения количества лейкоцитов только в группах с двукратным снижением 5-ФУ и составила $3,3 \pm 0,4$ и $4,1 \pm 0,9 \times 10^9/\text{л}$ соответственно по сравнению с $1,2 \pm 0,1 \times 10^9/\text{л}$ и $2,0 \pm 1,2 \times 10^9/\text{л}$ на 7-е сутки ($p < 0,05$). К концу наблюдения (30-е сутки) уровень лейкоцитов достигал исходных значений. Анализ показателей красной крови установил, что при монотерапии в группах 5-ФУ 200 и 100 мг/кг на 7-е и 14-е сутки после перевивки отмечалось достоверное снижение количества эритроцитов и концентрации гемоглобина на 12–17 % соответственно по отношению к контролю. При комбинированном лечении показатели уровня эритроцитов и гемоглобина достоверно не отличались от исходных данных, и к концу эксперимента оставались в пределах физиологической нормы ($p < 0,05$). Оценка динамики изменения тромбоцитов у животных, получавших комбинированную терапию, особенно в группе ФБ + 5-ФУ 100 мг/кг, показала, что их уровень был достоверно выше по сравнению с монотерапией и к концу эксперимента достигал исходных значений.

Из представленных данных следует, что включение в протокол комбинированной терапии ФБ не усугубляло вызванную 5-ФУ гематотоксичность, при этом отмечена тенденция к снижению цитопении и ее

Таблица 3. Влияние ФБ и 5-ФУ и их комбинации на динамику состояния периферической крови

| Группа, доза г/кг | 7 дней | | | | 14 дней | | | | 30 дней | | | |
|-------------------|--------------------------------------|----------------------------------|----------------|-----------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|----------------|-----------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|----------------|-----------------------------------|
| | Эритроциты $\times 10^{12}/\text{л}$ | Лейкоциты $\times 10^9/\text{л}$ | Гемоглобин г/л | Тромбоциты $\times 10^9/\text{л}$ | Эритроциты $\times 10^{12}/\text{л}$ | Лейкоциты $\times 10^9/\text{л}$ | Гемоглобин г/л | Тромбоциты $\times 10^9/\text{л}$ | Эритроциты $\times 10^{12}/\text{л}$ | Лейкоциты $\times 10^9/\text{л}$ | Гемоглобин г/л | Тромбоциты $\times 10^9/\text{л}$ |
| Контроль | 7,5 ± 0,3 | 10,4 ± 1,1 | 152 ± 3,6 | 543 ± 7,7 | 6,8 ± 0,2 | 10,1 ± 1,5 | 199,5 ± 8,2 | 615,7 ± 12,6 | 6,8 ± 0,2 | 17,6 ± 1,6 | 169 ± 3,4 | 387 ± 11,8 |
| ФБ 800 | 7,3 ± 0,2 | 11,3 ± 2,1 | 158 ± 3,6 | 525 ± 6,7 | 7,2 ± 0,2 | 10,7 ± 0,3 | 174,5 ± 5,9 | 575,7 ± 7,3 | 6,7 ± 0,2 | 9,4 ± 1,8* | 148 ± 4,8* | 555 ± 12,2 |
| 5-ФУ 200 | 6,6 ± 0,6* | 2,0 ± 1,2** | 146 ± 9,8 | 129 ± 8,7** | 6,4 ± 0,1 | 1,9 ± 0,5 | 156 ± 6,3 | 303 ± 15,6*** | 6,5 ± 0,1** | 12,7 ± 2,6 | 146 ± 4,8** | 601 ± 22,3 |
| ФБ + 5-ФУ 200 | 7,2 ± 0,4 | 1,2 ± 0,1*** | 154 ± 8,7 | 163 ± 6,2* | 6,2 ± 0,9 | 2,3 ± 0,3 | 157 ± 7,8 | 404 ± 18,6** | 7,2 ± 0,2 | 12,5 ± 1,9 | 165 ± 12,0 | 591 ± 19,8 |
| 5-ФУ 100 | 6,2 ± 0,2** | 1,6 ± 0,1*** | 146 ± 6,2 | 254 ± 10,6* | 6,7 ± 0 | 3,3 ± 0,4 | 180,7 ± 6,5 | 383 ± 18,3*** | 6,6 ± 0,1 | 19,4 ± 2,6 | 144 ± 9,5* | 583 ± 19,6 |
| ФБ + 5-ФУ 100 | 7,6 ± 0,5 | 1,5 ± 0,1*** | 166 ± 5,9 | 273 ± 13,6* | 6,75 ± 0 | 4,1 ± 0,9 | 184,5 ± 6,3 | 513 ± 16,5** | 7 ± 0,2 | 17,7 ± 1,5 | 166 ± 3,6 | 477 ± 22,7 |

Примечание. Статистически достоверные различия с контролем, * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

нормализации после окончания лечения, что согласуется с данными литературы [11, 20].

Заключение

Полученные результаты позволяют сделать вывод, что пролонгированное пероральное введение ФБ в сочетании с 5-ФУ обладает выраженной противоопухолевой активностью в отношении солидной карциномы Эрлиха. Терапевтический эффект реализовался увеличением торможения роста опухоли благодаря способности ФБ подавлять TS – опосредованную лекарственную устойчивость и тем самым привести к синергическому эффекту. Сравнительный анализ полученных данных показал, что профиль безопасности комбинации ФБ + 5-ФУ был более благоприятным, чем при монотерапии с 5-ФУ. Уста-

новлено, что двукратное снижение дозы 5-ФУ не выявило значимых различий ТРО между двумя комбинациями и достоверно увеличивало продолжительность жизни опытных животных и улучшало переносимость химиотерапии. Важно отметить, что ФБ не усугублял гематологическую токсичность, вызванную 5-ФУ. Кроме того, у опытных животных, получавших комбинированную терапию, не наблюдалось явлений гастроинтестинальной токсичности.

Таким образом, представленные данные согласуются с исследованиями, свидетельствующими, что рациональное сочетание HDAC с цитотоксическими агентами способно преодолеть механизм устойчивости опухолевых клеток и привести к синергическому противоопухолевому эффекту, а также существенно снизить токсичность [1, 3, 16].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Acharya M.R., Sparreboom A., Venitz J. et al. Rational development of histone deacetylase inhibitors as anticancer agents: a review. *Mol Pharmacol* 2005;8 (4):917–32. DOI: 10.1124/mol. 105.014167.
- Cohen D.J., Hochster H.S. Rationale for Combining Biotherapy in the Treatment of Advanced Colon Cancer Gastrointest. *Cancer Res* 2008;2(3):145–51. PMID: PMC2633070.
- Thurn K.T., Thomas S., Moore A., et al. Rational therapeutic combinations with histone deacetylase inhibitors for the treatment of cancer. *Future Oncol* 2011;7(2):263–83. DOI: org/10.2217 %2Ffon.11.2.
- Чуйкин И.А., Лянгузова М.С., Поспелов В.А. Механизмы антипролиферативного действия ингибиторов деацетилаз гистонов на эмбриональные стволовые клетки мыши. *Цитология* 2006;48(8):612–23.
- Bots M., Johnstone R.W. Racional Combinations Using HDAC Inhibitors. *Clin Cancer Res* June 2009;15(12):3970. DOI: 10.1158/1078–0432.CCR-08–2786.
- Gilbert J., Baker S.D., Bowling M.K. et al. A phase I dose escalation and bioavailability study of oral sodium phenylbutyrate in patients with solid tumor malignancies. *Clin Cancer Res* 2001;7:292–300.
- Carraway H.E., Gore S.D. Addition of Histone Deacetylase Inhibitors in Combination Therapy. *J Clin Oncol* 2007;25(15):1955–6. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.8293.
- Sigalotti L., Fratta E., Coral S. et al. Epigenetic drugs as pleiotropic agents in cancer treatment: biomolecular aspects and clinical applications. *J Cell Physiol* 2007;212(2):330–47. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2013.12.015.
- Барышников А.Ю. Биотерапия опухолей: неудачи и перспективы. *Маммология* 2007;1:13–6.
- Sung M.W., Waxman S. Combination of Cytotoxic-Differentiation Therapy with 5-Fluorouracil and Phenylbutyrate in Patients with Advanced Colorectal Cancer. *Anticancer Res* 2007;27 (2):995–1002. PMID: 17465233.
- Gore S.D., Weng L.J., Zhai S. et al. Impact of prolonged infusions of the putative differentiating agent sodium phenylbutyrate on myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. *Clin Canc Res* 2002; 8(4):963–70.
- Iannitti T., Palmieri B. Clinical and Experimental Applications of Sodium Phenylbutyrate. *Drugs R & D* 2011;11 (3):227–49. DOI: org/10.2165%2F11591280-000000000-00000.
- Фадеев Н.П., Харисов Р.И., Кованько Е.Г., Пустовалов Ю.И. Изучение противоопухолевой активности фенилбутирата натрия как ингибитора деацетилазы гистонов на модели карциномы Эрлиха. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2015;159(5):612–4.
- Имянитов Е.Н., Хансон К.П. Индивидуализация терапии опухолей. Молекулярная онкология, клинические аспекты 2007:176–83.
- Трещалин И.Д., Переверзева Э.З., Бодягин Д.А. и др. Модификация токсичности противоопухолевых препаратов как метод повышения эффективности химиотерапии злокачественных новообразований. *Российский биотерапевтический журнал* 2005;4(3):106–11.
- Fazzone W., Wilson P.M., Labonte M.J. et al. Histone deacetylase inhibitors suppress thymidylate synthase gene expression and synergize with the fluoropyrimidines in colon cancer cells. *Int J Cancer* 2009;125 (2):463–73. DOI: 10.1002/ijc.24403.
- Lee J.H., Park J.H., Jung Y. et al. Histone deacetylase inhibitor enhances 5-fluorouracil cytotoxicity by down-regulating thymidylate synthase in human cancer cells. *Mol Canc Ther* 2006;5(12):3085–95. DOI: 10.1158/1535–7163.MCT-06–0419.
- Shack S., Miller A., Liu L. et al. Vulnerability of Multidrug-resistant Tumor Cells to the Aromatic Fatty Acids Phenylacetate and Phenylbutyrate. *Clin Canc Res* 1996;2:865–72. DOI: 10.1158/1078–0432.CCR-0747–3.
- Вершинина С.Ф., Стуков А.Н. Справочник по экспериментальной терапии опухолей. СПб., 2008.
- Miller A.C., Cohen S., Stewart M. et al. Radioprotection by the histone deacetylase inhibitor phenylbutyrate. *Biophysics* 2011;50:585–96. DOI: 10.1007/s00411-011-0384-7.