

Изучение комбинированного действия ионизирующего излучения и химиопрепарата «Доксорубин» на опухолевые клетки

Научный руководитель – Комарова Людмила Николаевна

Выпова Елена Романовна

Студент (магистр)

Обнинский институт атомной энергетики, филиал «Национального исследовательского ядерного университета «МИФИ», Факультет естественных наук, Обнинск, Россия

E-mail: elena.vypova@yandex.ru

В современном мире актуальной и нерешенной является проблема увеличения числа онкологических заболеваний. По данным Всемирной организации здравоохранения ежегодно у миллионов человек диагностируется онкология, одним из распространённых видов является рак молочной железы [1]. В онкологии применяются различные методы и подходы в лечении злокачественных новообразований. Основными методами являются лучевая терапия, хирургический метод и лекарственная терапия, однако ни один из них не является эффективным. В некоторых случаях лучевая терапия с использованием электронов или фотонов недействительна вследствие того, что излучение невозможно подвести к очагу поражения достаточно локально, что ведет к негативному влиянию на нормальные клетки организма.

Химиотерапия является неотъемлемой частью современного лечения злокачественных новообразований (ЗНО) различного генеза, но применение данного метода лечения ограничено лекарственной устойчивостью некоторых опухолевых клеток. Одним из основных препаратов, применяемых в химиотерапии, является антибиотик антрациклинового ряда, доксорубин, выделенный из культуры *Streptomyces peuceticus var. caesius*. Противоопухолевый механизм осуществляется за счет подавления синтеза ДНК и РНК путем интеркаляции в двойную спираль ДНК между парами азотистых оснований, что ведет к разрывам в цепи ДНК вследствие образования свободных радикалов. В связи с этим нарушается клеточный цикл и активируется механизм программируемой клеточной смерти [2].

Перспективным видом лучевой терапии радиорезистентных и глубокорасположенных опухолевых образований является терапия ионами углерода. Преимущество данной терапии состоит в проникновении пучка ускоренных ионов C^{12} на необходимую глубину, а также с максимумом удельных ионизационных потерь энергии в конце пробега (пик Брэгга), тем самым обеспечивая наибольшее повреждение опухолевых клеток и наименьшее для здоровых клеток, окружающих опухоль.

Актуальным направлением в лечении злокачественных новообразований является комбинация известных методов лечения, в особенности ионизирующего излучения и химиопрепаратов.

Объектом исследования была выбрана клеточная культура MCF-7 (трижды негативная аденокарцинома протоков молочной железы человека). Клетки культивированы в виде монослоя в пластиковых культуральных флаконах. Облучение осуществлялось в пробирках типа Эппендорф объемом 1,5 мл. Клетки были разделены на группы: в первой группе клетки подвергались действию только ионизирующего облучения (ионы C^{12}) в дозах 1, 2, 4 и 6 Гр; во второй группе клетки инкубировали с химиопрепаратом доксорубицином в концентрации 0,004 мг/мл. Третья группа клеток подвергалась комбинированному действию ионизирующего излучения и химиопрепарата. Контролем служили интактные клетки

Выживаемость клеток оценивалась методом клоногенной активности, определяемым способностью клеток к образованию колоний. В работе была оценена степень синергического эффекта с помощью коэффициента синергического усиления.

Полученные результаты представлены на рисунке 1.

На рисунке кривая 1 показывает выживаемость после действия ионизирующего излучения (ионы C^{12}), точка 2 на графике характеризует действие только доксорубицина в концентрации 0,004 мг/мл, кривая 3 - теоретическая кривая, ожидаемая при независимом сложении эффектов ионизирующего излучения (ионы C^{12}) и препарата «Доксорубин», кривая 4 характеризует выживаемость клеток после комбинированного воздействия.

Из рисунка видно, что кривая 4 проходит ниже, чем теоретически ожидаемая кривая (кривая 3). Это говорит о том, что комбинированное действие ионизирующего излучения и химиопрепарата доксорубицина более эффективно поражает опухолевые клетки, чем применение изучаемых агентов по отдельности и носит синергический характер, а минимальный показатель выживаемости наблюдается при комбинированном действии в дозе 6 Гр и составляет 10%.

При расчёте коэффициента синергического усиления при комбинированном действии двух изучаемых агентов, были получены следующие результаты в рассматриваемом диапазоне доз облучения и концентрации химиопрепарата 0,004 мг/мл: $1,21 \pm 0,1$ для дозы 1 Гр, для дозы 2 Гр - $1,46 \pm 0,1$, для дозы 4 Гр - $1,56 \pm 0,1$, $2,1 \pm 0,3$ для дозы 6 Гр.

Анализируя полученные значения коэффициента синергического усиления, которые демонстрируют последовательное увеличение коэффициента с дальнейшим возрастанием дозы ионизирующего излучения, можно сделать предположение, что это обусловлено эффективностью взаимодействия излучения и химиопрепарата.

Таким образом, в среднем значение коэффициента синергического усиления составляет $1,58 \pm 0,38$. На основании этого можно сделать вывод, что большей эффективностью обладает комбинированное действие ионизирующего излучения и доксорубицина, чем действие только ионизирующего излучения. На практике это позволит снизить дозы химиопрепаратов и облучения при лечении онкологических заболеваний, что уменьшит отрицательное воздействие на здоровые клетки организма, при этом оказывая наибольшее губительное действие на опухоль.

Источники и литература

- 1) Всемирная организация здравоохранения [Электронный ресурс]: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (Дата обращения: 01.03.2022)
- 2) Arola O., Saraste A., Pulkki K. Acute doxorubicin cardiotoxicity involves cardiomyocyte apoptosis. // Cancer Res. [U+2012]. 2000. [U+2012] P. 60.

Иллюстрации

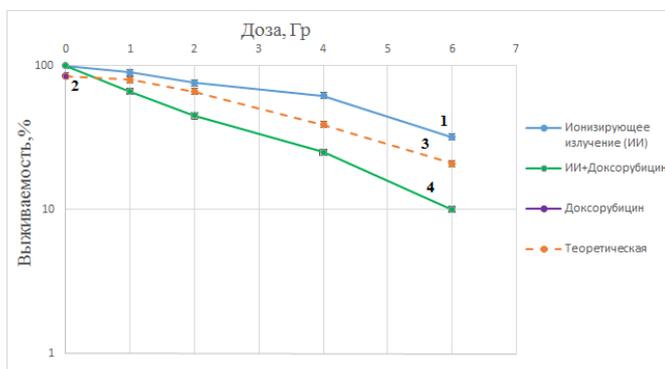


Рис. 1. Рисунок 1. Зависимость выживаемости клеток MCF-7 по тесту клоногенной активности