

М.Н. Юрова, М.Л. Тындык, Е.А. Губарева, Е.И. Федорос, В.Н. Анисимов

Эффекты комбинации рапамицина с доксорубицином и паклитакселом на моделях перевиваемых опухолей у мышей

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России,
Санкт-Петербург

Целью работы было исследование комбинированного применения ингибитора mTOR рапамицина с цитостатическими препаратами (доксорубицин и паклитаксел) на двух моделях перевиваемых опухолей – аденокарциномы молочной железы у самцов мышей FVB/N трансгенных по HER-2/neu и солидной карциномы Эрлиха у самцов мышей 129/Sv. Мышам со сформировавшимся опухолевым узлом внутрибрюшинно вводили рапамицин (суммарная доза 3,6 мг/кг), доксорубицин (суммарная доза 15 мг/кг), паклитаксел (суммарная доза 6 мг/кг) или их сочетания. Рапамицин проявлял собственную противоопухолевую активность, торможение роста опухоли достигало 42% в отношении аденокарциномы молочной железы и 57% для карциномы Эрлиха. Выявлена тенденция к увеличению противоопухолевой активности химиотерапевтических препаратов при добавлении рапамицина на обеих моделях. Было показано цитопротекторное действие ингибитора mTOR в отношении эпителия крипт тощей кишки при терапии опухолей доксорубицином и паклитакселом, выразившееся в существенном снижении уровня апоптоза. Таким образом, выявленный защитный эффект ингибитора mTOR в отношении эпителия тонкого кишечника может быть использован для уменьшения энтеротоксического действия химиотерапевтических препаратов, без снижения их эффективности, что в перспективе может расширить возможности стандартного химиотерапевтического лечения и улучшить качество жизни онкологических пациентов.

Ключевые слова: рапамицин, паклитаксел, доксорубицин, перевиваемые опухоли мышей, mTOR, Her-2

Введение

Цитоплазматическая протеинкиназа mTOR, являясь интегральным компонентом сигнального пути RAS-PI3K-PTEN-AKT-mTOR, играет ключевую роль в регуляции клеточной пролиферации и метаболизма, аутофагии и ряда функций, связанных с клеточным ростом и выживанием

[1, 2, 3]. Опухолевые клетки характеризуются нарушением регуляции PI3/AKT пути, что делает их более чувствительными к ингибированию mTOR [4, 5]. Таким образом, mTOR представляет собой интересную терапевтическую мишень для лечения различных злокачественных новообразований как с помощью самих ингибиторов mTOR, так и в комбинации с противоопухолевыми препаратами или ингибиторами других сигнальных путей.

Вещества, снижающие активность mTOR, оказывают собственное противоопухолевое действие (например, рапамицин (RAP) и его аналоги) и являются клинически одобренными препаратами, в том числе для лечения онкологических заболеваний [6, 7]. В ряде экспериментов показана способность RAP тормозить развитие индуцированных химическими канцерогенами опухолей у грызунов и снижать частоту возникновения спонтанных опухолей у мышей различных линий [7].

Ингибиторы mTOR показали свою эффективность и в качестве агентов, способных усиливать противоопухолевое действие некоторых цитостатических препаратов, применяемых при лечении различных типов злокачественных новообразований [8, 9]. Ранее на трансгенной линии зебрафиш, несущей мутантную форму гена KRAS, нами было показано, что при добавлении рапамицина к паклитакселу (PAC) или доксорубицину (DOX) в неэффективных дозах наблюдалась нормализация трансгенного фенотипа, свидетельствующая о снижении экспрессии KRAS онкогена [10].

Побочные эффекты химиотерапии часто являются основным препятствием в лечении рака. Для повышения эффективности лечения и улучшения качества жизни пациентов необходимо предотвратить повреждение здоровых клеток организма, не снижая агрессивного воздействия химиотерапии на клетки опухоли. Это может быть достигнуто путем сочетанного применения веществ, обладающих собственной противоопухолевой активностью и/или способностью оказывать избирательное цитопротекторное действие на здоровые клетки. Показано, что ингибиторы mTOR защищают нормальные клетки (без

мутаций в гене p53) от воздействия необратимых ингибиторов митоза (цитостатиков) путем обратимой остановки клеток в G1 и G2 фазах клеточного цикла [11]. Таким образом, осуществляется селективная защита нормальных клеток, но не опухолевых [5, 12].

Целью работы было исследование противоопухолевого и цитопротекторного действия ингибитора mTOR рапамицина в комбинации с химиотерапевтическими препаратами доксорубицином и паклитакселом на моделях перевиваемых опухолей у мышей.

Материалы и методы

Исследования были проведены на двух моделях перевиваемых опухолей у мышей:

1. Модель перевиваемой аденокарциномы молочной железы (МЖ) с повышенной экспрессией гена HER-2/neu у самцов мышей HER-2/neu. Штамм опухоли был получен от трансгенной самки линии FVB/N с инкорпорированным геном HER-2/neu со спонтанной аденокарциномой МЖ [13], которую перевивали подкожно в количестве 10⁷ клеток самцам мышей HER-2/neu.

2. Модель перевивной солидной карциномы Эрлиха у самцов мышей 129/Sv. Использовали штамм асцитной карциномы Эрлиха (банк опухолевых штаммов НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова), который поддерживали у мышей доноров. Асцитическую жидкость в количестве 5×10⁶ клеток вводили подкожно в область правого бедра.

Опыты проведены на 42 самцах трансгенной линии HER-2/neu средним весом 35,7±0,2 г и 36 самцах линии 129/Sv средним весом 28,7±0,3 г. Все животные содержались в пропиленовых клетках Eurostandart II (268x215x141мм) (Tescnplast, Italy) при стандартном режиме освещения (12 часов – свет, 12 часов – темнота) и температуре 20–24 °С и получали стандартный лабораторный корм (ООО «Лабораторкорм», Россия) и питьевую воду ad libitum. Все исследования планировались и проводились в соответствии с положениями Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях.

В каждой модели животные со сформированными опухолевыми узлами (средний объем 0,4 см³ для опухоли МЖ

и 0,5 см³ для карциномы Эрлиха) были рандомизированно разделены на 6 групп, которым на протяжении 3 недель внутривенно вводили субстанции по следующим схемам: «Контроль» – 0,2 мл 2% этанола через день; «RAP» – 0,2 мл раствора рапамицина (LC Laboratories, США) в 2% этаноле через день, курсовая доза 3,6 мг/кг; «PAC» – 0,25 мл раствора паклитаксела (TEVA, Израиль) 2 раза в неделю, курсовая доза 6 мг/кг; «DOX» – 0,25 мл раствора доксорубицина (TEVA, Израиль) 2 раза в неделю, курсовая доза 15 мг/кг; «PAC+RAP» и «DOX+RAP» по схемам введения препаратов в монорежиме, рапамицин вводили за 20 минут до цитостатика.

За животными вели постоянное наблюдение, еженедельно взвешивали. Дважды в неделю измеряли длину и ширину опухолевых узлов. Объем опухоли (V) рассчитывали по формуле: $V=(a \cdot b^2)/2$,

где a – больший, a b – меньший линейный размер узла.

Эффективность терапии оценивали по торможению роста опухоли, который рассчитывали по формуле:

$$TPO=(V_k-V_o)/V_k \times 100\%$$

где V_к - средний объем опухоли в контрольной группе, а V_о - средний объем опухоли в опытной группе.

Эвтаназию выполняли методом цервикальной дислокации. Проводили полную аутопсию, опухоли, а также основные внутренние органы (печень, почки, селезенку, легкие, кишечник) и ткани с макроскопически выявленными изменениями фиксировали в 10% нейтральном формалине. После рутинной гистологической обработки ткани заливали в парафин. Готовили истологические срезы толщиной 4-5 мкм, которые окрашивали гематоксилин-эозином и изучали микроскопически. Для оценки уровня энтеротоксического действия на поперечных срезах тощей кишки, подсчитывали среднее количество апоптотических клеток в 200 выбранных случайным образом продольно срезанных крипах (при увеличении ×400).

При статистической обработке результатов опытов использовали метод дисперсионного анализа ANOVA с непараметрическим критерием Tukey (GraphPad Prism 6).

Результаты

Результаты исследования на модели перевиваемых опухолей молочной железы с повышенной экспрессией гена HER-2/neu приведены на рисунках 1-3 и в табл. 1.

Таблица 1. Динамика роста аденокарциномы молочной железы (см³), перевитой подкожно самцам мышей HER-2/neu

Группа	Параметр	Сутки опыта (после начала введения)					
		0	4	8	11	15	19
Контроль	V, см ³	0,4±0,1	0,7±0,2	0,9±0,3	1,5±0,4	2,6±0,7	3,6±1,0
RAP	V, см ³	0,4±0,2	0,7±0,3	0,8±0,3	1,1±0,3	1,6±0,5	2,1±0,5*
	TPO, %	-	0	11	27	38	42
PAC	V, см ³	0,4±0,1	0,8±0,3	1,2±0,3	1,2±0,6	2,1±0,8	3,0±1,1
	TPO, %	-	-14	-33	20	19	17
DOX	V, см ³	0,4±0,1	0,6±0,2	0,6±0,2	0,8±0,2	1,1±0,2*	1,9±0,4*
	TPO, %	-	14	33	47	58	47
PAC+RAP	V, см ³	0,4±0,2	0,6±0,1	0,7±0,2	1,1±0,4	1,4±0,4	2,6±0,8
	TPO, %	-	14	22	27	46	28
DOX +RAP	V, см ³	0,4±0,2	0,8±0,4	0,8±0,4	0,9±0,4	0,9±0,4*	1,7±0,7*
	TPO, %	-	-14	11	40	65	52

V – объем опухолевого узла, см³

TPO – торможение роста опухоли, %

* – p<0,05 по сравнению с контролем

Таблица 2. Динамика роста опухоли Эрлиха (см³), перевитой подкожно самцам мышей 129/Sv

Группа	Параметр	Сутки опыта (после начала введения)					
		0	5	9	12	14	19
Контроль	V, см ³	0,5±0,1	1,3±0,3	2,3±0,8	3,4±1,4	4,9±1,7	3,7±1,4
RAP	V, см ³	0,5±0,2	0,9±0,5	1,3±0,7	1,8±1,2	2,1±1,2*	2,2±1,4
	TPO, %	-	31	43	47	57	40
PAC	V, см ³	0,5±0,0	1,1±0,2	1,3±0,3	1,8±1,0	2,3±1,1*	3,2±1,5
	TPO, %	-	15	43	47	53	13
DOX	V, см ³	0,5±0,2	1,0±0,5	1,4±0,7	1,7±0,8	2,6±1,3	3,1±1,5
	TPO, %	-	23	39	50	47	16
PAC+RAP	V, см ³	0,5±0,0	0,8±0,1	1,1±0,3	1,4±0,6	1,3±0,7*	2,0±1,5
	TPO, %	-	38	52	59	73	46
DOX+RAP	V, см ³	0,5±0,3	1,3±0,8	1,6±1,0	1,9±1,2	2,3±1,9*	0,4±0,2*
	TPO, %	-	0	30	44	53	89

V – объем опухолевого узла, см³
 TPO – торможение роста опухоли, %
 * – p<0,05 по сравнению с контролем

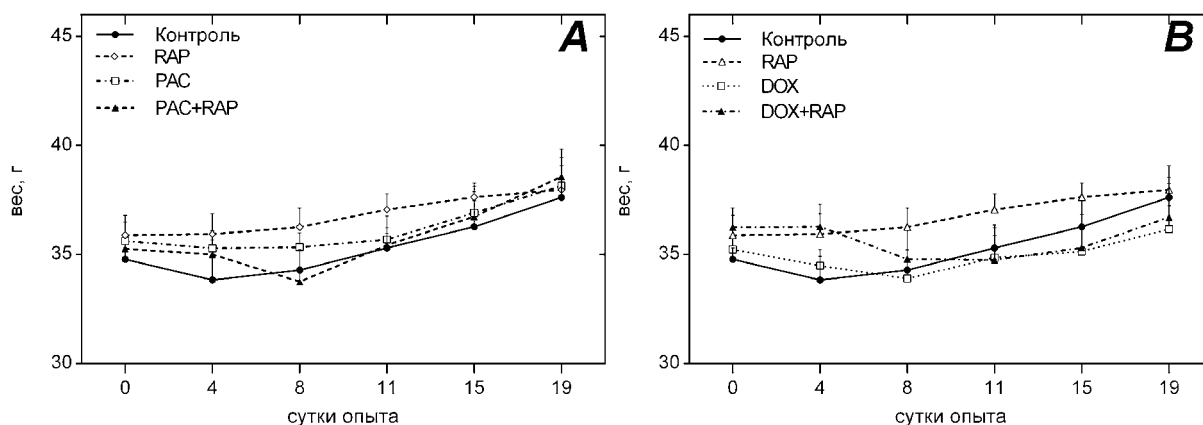


Рис. 1. Динамика массы тела (г) у самцов мышей HER-2/neu с перевивной опухолью молочной железы. (А) – сочетание рапамицина (RAP) с паклитакселом (PAC); (В) – сочетание рапамицина (RAP) с доксорубицином (DOX). По оси абсцисс – сутки опыта после начала введения препаратов. По оси ординат – вес тела, г.

* - различие с контролем на те же сутки статистически достоверно (p<0,05)

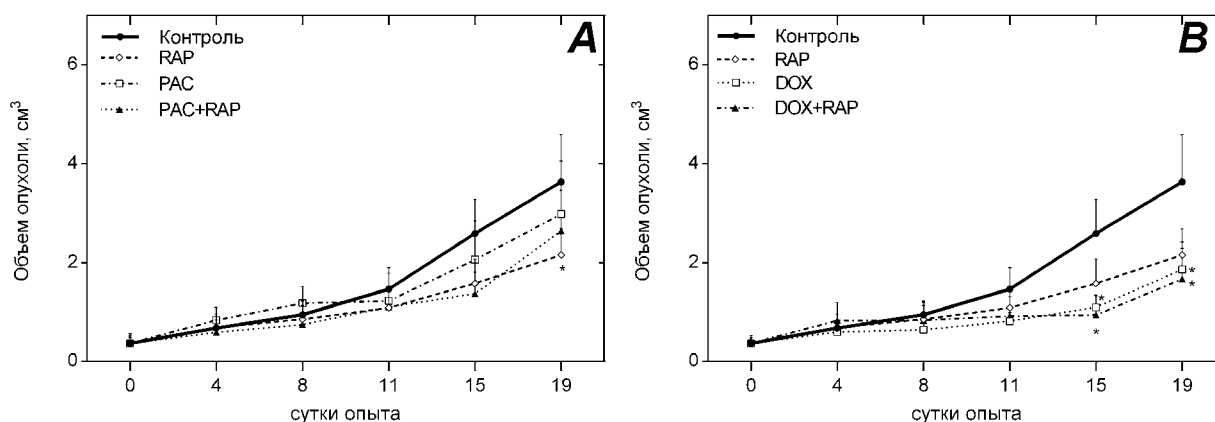


Рис. 2. Динамика роста перевивной опухоли молочной железы (см³) у самцов мышей HER-2/neu. (А) – сочетание рапамицина (RAP) с паклитакселом (PAC); (В) – сочетание рапамицина (RAP) с доксорубицином (DOX). По оси абсцисс – сутки опыта после начала введения препаратов. По оси ординат – объем опухолевого узла на месте перевивки, см³.

* – различие с контролем на те же сутки статистически достоверно (p<0,05)

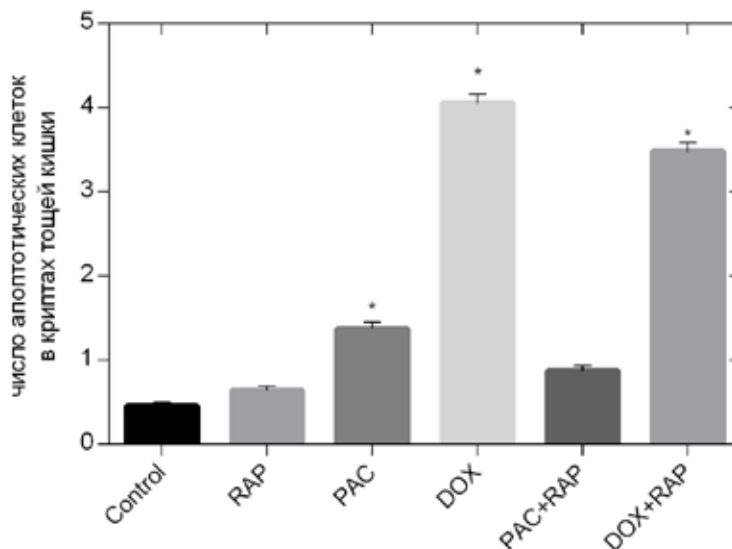


Рис.3. Число апоптотических клеток в 200 продольно срезаемых криптах тощей кишки у самцов мышей HER-2/neu с перевивной опухолью МЖ.
 По оси абсцисс – группа.
 По оси ординат – число апоптотических клеток в 200 продольно срезаемых криптах тощей кишки.
 * – различие с контролем статистически достоверно ($p < 0,05$)

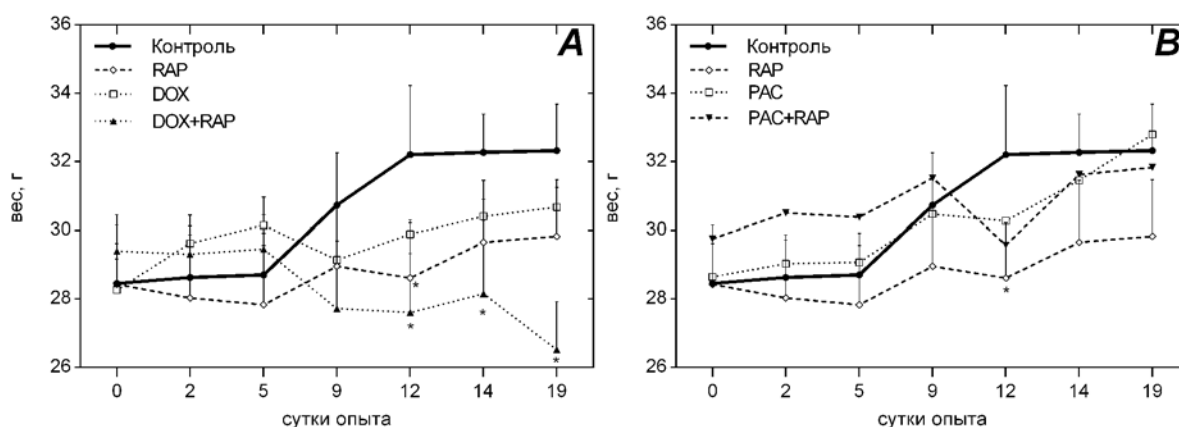


Рис. 4. Динамика массы тела (г) у самцов мышей 129/Sv с перевивной опухолью Эрлиха. (А) – сочетание рапамицина (RAP) с доксорубицином (DOX); (В) – сочетание рапамицина (RAP) с паклитакселом (PAC).
 По оси абсцисс – сутки опыта после начала введения препаратов.
 По оси ординат – объем опухолевого узла на месте перевивки, см³.
 * - различие с контролем на те же сутки статистически достоверно ($p < 0,05$)

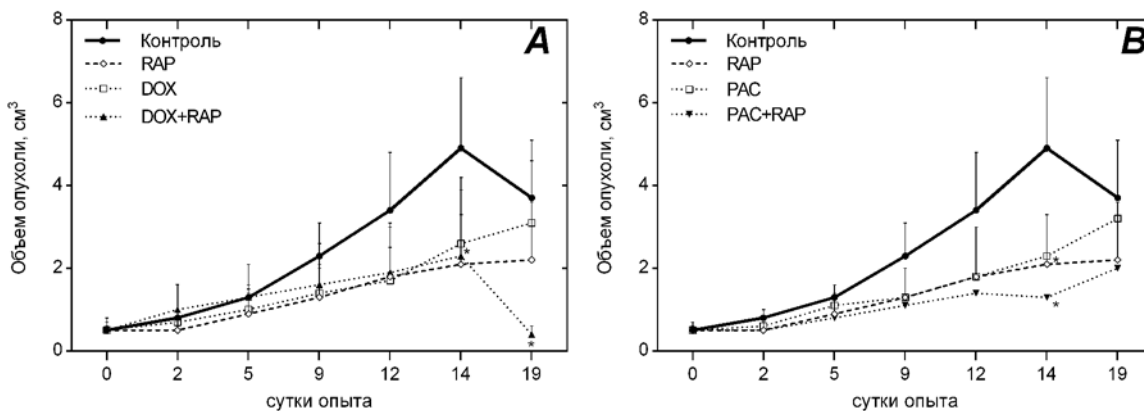


Рис. 5. Динамика роста перевивной опухоли Эрлиха (см³) у самцов мышей 129/Sv. (А) – сочетание рапамицина (RAP) с доксорубицином (DOX); (В) - сочетание рапамицина (RAP) с паклитакселом (PAC).
 По оси абсцисс – сутки опыта после начала введения препаратов.
 По оси ординат – объем опухолевого узла на месте перевивки, см³.
 * – различие с контролем на те же сутки статистически достоверно ($p < 0,05$)

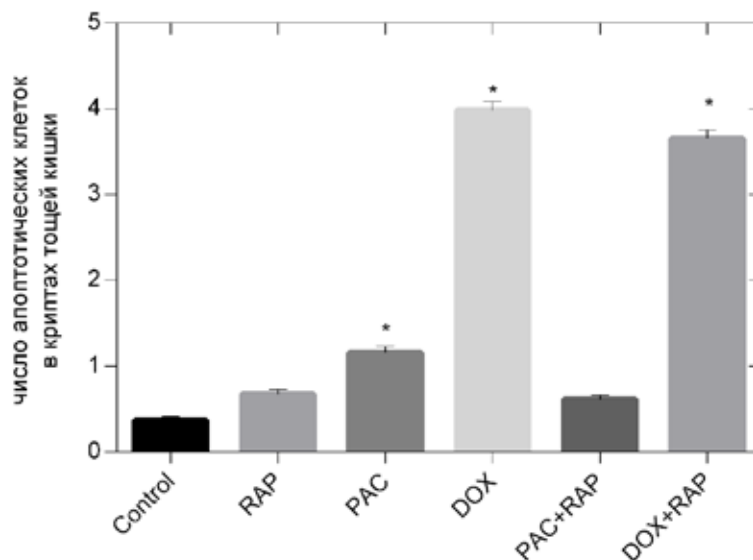


Рис.6. Число апоптотических клеток в 200 продольно срезаемых криптах тощей кишки у самцов мышей 129/Sv.
По оси абсцисс – группа.
По оси ординат – число апоптотических клеток в 200 продольно срезаемых криптах тощей кишки.
* - различие с контролем статистически достоверно ($p < 0,05$)

В ходе эксперимента вес тела животных всех подопытных групп увеличивался по мере роста опухолевого узла (рис. 1). Значимых отличий между группами исследованных препаратов по данному показателю выявлено не было. Изучение динамики роста перевиваемой опухоли МЖ у самцов мышей HER-2/neu показало, что в режиме монотерапии RAP оказывал выраженный противоопухолевый эффект, максимально ТРО составило 42% ($p < 0,05$ на 19 сутки опыта), ТРО в группе PAC максимально составило 20% (табл. 1, рис. 2). Совместное применение препаратов RAP с PAC несколько усиливало противоопухолевый эффект препаратов (ТРО на 14 сутки опыта - 46%). Введение DOX оказывало выраженный противоопухолевый эффект, тормозя прирост опухолевого узла до 58% (на 14 сутки опыта, $p < 0,05$). Добавление RAP к терапии DOX оказывало аддитивный эффект, замедляя рост опухоли до 65% (на 14 сутки, $p < 0,05$), однако достоверных различий с действием монотерапии препаратами выявлено не было.

Введение DOX и PAC оказывало выраженный токсический эффект на эпителий тонкого кишечника (рис. 3). Применение ингибитора mTOR в монорежиме не оказывало значимого эффекта на уровень апоптоза в криптах тощей кишки, а добавление рапамицина к доксорубину или паклитакселу существенно снижало уровень энтеротоксичности цитостатиков.

Результаты исследования на модели перевиваемой солидной опухоли Эрлиха приведены на рисунках 4–6 и в табл. 2.

В ходе эксперимента вес тела самцов с перевиваемой опухолью Эрлиха увеличивался (рис.

4). Под воздействием RAP наблюдалась тенденция к снижению массы тела относительно контроля до 11% (на 12 сутки опыта, $p < 0,05$). Введение DOX и PAC, PAC+RAP существенно не влияло на динамику массы тела подопытных животных. Под воздействием DOX+RAP на последних сроках опыта вес тела мышей статистически значимо снижался относительно контрольных показателей (максимально на 17% на 19 сутки, $p < 0,05$).

Изучение динамики роста опухолей показало, что наибольший прирост объема опухолей наблюдался у мышей контрольной группы (табл. 2, рис. 5). На протяжении всего эксперимента исследуемые препараты в режиме монотерапии оказывали выраженное противоопухолевое действие. Максимальное ТРО в группе, получавшей RAP, составило 57% (на 14 сутки, $p < 0,05$); в группе PAC – 53% (на 14 сутки, $p < 0,05$); в группе DOX – 50% (на 14 сутки, $p < 0,05$). Совместное применение RAP+PAC привело к аддитивному эффекту, ТРО максимально составило 73% (на 14 сутки, $p < 0,05$); при сочетании RAP+DOX ТРО достигло 89% (на 19 сутки, $p < 0,05$), при этом на 19 сутки опыта наблюдалось значительное отличие эффекта комбинированного применения препаратов от монотерапии DOX ($p < 0,05$).

Введение цитостатиков оказывало выраженный энтеротоксический эффект, значительно увеличивая число апоптотических клеток в криптах тощей кишки мышей по сравнению с контролем (рис. 6). Добавление RAP к терапии химиотерапевтическими препаратами значительно снижало уровень апоптоза в криптах тощей кишки.

Обсуждение

Нами получены данные о собственном противоопухолевом эффекте ингибитора mTOR рапамицина, и при его сочетании с химиотерапевтическими препаратами (паклитакселом и доксорубицином) на двух моделях перевивных опухолей – солидной карциномы Эрлиха у самцов мышей 129/Sv и аденокарциномы молочной железы у самцов мышей HER-2/neu. На обеих *in vivo* моделях была выявлена тенденция к усилению противоопухолевой активности химиотерапевтических препаратов при добавлении рапамицина. Полученные нами результаты, хорошо согласуются с данными литературы, о том, что сочетание RAP (или его аналогов) с паклитакселом или доксорубицином обладает синергическим действием на опухолевые клетки *in vitro*, снижая скорость их пролиферации. Так, применение RAP (или его аналогов) тормозило пролиферацию и усиливало апоптоз, индуцированный PAC, на клеточных линиях рака молочной железы MCF-7 и MDAMB-468 [8], рака эндометрия Ishikawa, ECC-1 и HEC-1A [14], рака толстой кишки HCT-116 и HT-29 [15]. Комбинации RAP или его аналогов с DOX оказывали аддитивные противоопухолевые эффекты на модели печеночноклеточной карциномы [16], клеточных линиях глиобластомы человека A172, U87MG, и T98G [17]. В ряде клинических исследований также был показан синергический ингибирующий эффект рапалогов и паклитаксела на рост солидных опухолей, рака эндометрия и молочной железы [18, 19].

Проведенная нами оценка уровня апоптоза в эпителии крипт тощей кишки у мышей двух линий показала цитопротекторное действие ингибитора mTOR в отношении эпителия тонкого кишечника при терапии доксорубицином и паклитакселом. Полученные данные согласуются с результатами экспериментов на культурах клеток (RPE, NKE, WI-38t), где предварительная обработка ингибиторами mTOR, вызывая временную остановку клеточного цикла в фазах G1 и / или G2, предотвращала летальную остановку митоза, инициированную цитостатиками (в том числе PAC), и, таким образом, позволяла нормальным клеткам восстанавливаться после прекращения введения цитостатиков [5]. В литературе также имеются данные, что применение химиотерапевтических препаратов вызывает острую продукцию провоспалительных цитокинов, тогда как ингибирование mTOR усиливает противовоспалительную активность регуляторных T-клеток и уменьшает выработку провоспалительных цитокинов макрофагами, оказывая защитный эффект на ткани [20, 21]. Также был показан защитный эффект рапамицина (4 мг/кг 5 раз через день)

при радиационном облучении (5 Гр) у мышей C57BL/6J на клетки костного мозга и селезенки [22].

Заключение

В опытах *in vivo* подтверждена гипотеза о возможности ингибитора mTOR рапамицина защищать нормальные клетки кишечного эпителия от воздействия цитостатиков, без снижения их эффективности, что в перспективе может расширить возможности стандартного химиотерапевтического лечения и улучшить качество жизни онкологических больных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 17-75-10112)

Протокол исследования одобрен Комитетом по этике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (выпуска №3/168 из протокола очередного заседания №17 от 22.09.2017).

ЛИТЕРАТУРА

1. Hay N., Sonenberg N. Upstream and downstream of mTOR. *Genes Dev.* 2004; 18(16):1926-1945. doi: 10.1101/gad.1212704
2. Blagosklonny MV. Aging: ROS or TOR. *Cell Cycle.* 2008; 7(21): 3344-3354. doi:10.4161/cc.7.21.6965
3. Stanfel MN, Shamieh LS, Kaeberlein M, Kennedy BK. The TOR pathway comes of age. *Biochim Biophys Acta.* 2009; 1790(10):1067-1074. doi:10.1016/j.bbagen.2009.06.007
4. Guertin DA, Sabatini DM. Defining the role of mTOR in cancer. *Cancer Cell.* 2007; 12(1):9-22. doi: 10.1016/j.ccr.2007.05.008
5. Apontes P, Leontieva OV, Demidenko ZN, Li F, Blagosklonny MV. Exploring long-term protection of normal human fibroblasts and epithelial cells from chemotherapy in cell culture. *Oncotarget.* 2011; 2(3):222-233. doi:10.18632/oncotarget.248
6. Conciatori F, Ciuffreda L, Bazzichetto C, et al. mTOR Cross-Talk in Cancer and Potential for Combination Therapy. *Cancers (Basel).* 2018; 10(1):23. doi:10.3390/cancers10010023
7. Blagosklonny MV. Rapalogs in cancer prevention: anti-aging or anticancer?. *Cancer Biol Ther.* 2012; 13(14):1349-1354. doi:10.4161/cbt.22859
8. Mondesire WH, Jian W, Zhang H, Ensor J, Hung MC, Mills GB, Meric-Bernstam F. Targeting mammalian target of rapamycin synergistically enhances chemotherapy-induced cytotoxicity in breast cancer cells. *Clin Cancer Res.* 2004; 10(20):7031-7042. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0361
9. Shafer A, Zhou C, Gehrig PA, Boggess JF, Bae-Jump VL. Rapamycin potentiates the effects of paclitaxel in endometrial cancer cells through inhibition of cell

- proliferation and induction of apoptosis. *Int J Cancer*. 2010; 126(5):1144–1154. doi:10.1002/ijc.24837
10. Юрова М.Н., Сафина Д.Р., Мизгирев И.В. Селективное ингибирование красцигального каскада при комбинированном воздействии низких доз рапамицина и паклитаксела *in vivo* // Успехи молекулярной онкологии. - 2018. -Т.5. - № 2. - С. 42-49. [Yurova MN, Safina DR, Mizgirev IV. Selective inhibition of KRAS signaling by combination of low dose rapamycin and paclitaxel *in vivo*. *Advances in molecular oncology*. 2018; 5(2): 42-49. (In Russ)] doi: 10.17650/2313-805X-2018-5-2-42-49.
 11. van Leeuwen IM. Cyclotherapy: opening a therapeutic window in cancer treatment. *Oncotarget*. 2012;3(6):596–600. doi:10.18632/oncotarget.524
 12. Kranz D, Dobbstein M. A killer promoting survival: p53 as a selective means to avoid side effects of chemotherapy. *Cell Cycle*. 2012; 11(11):2053-4. doi: 10.4161/cc.20698.
 13. Panchenko AV, Popovich IG, Trashkov AP, Egorin PA, Yurova MN, Tyndyk ML, Gubareva EA, Artyukin IN, Vasiliev AG, Khaitsev NV, Zabezhinski MA, Anisimov VN. Biomarkers of aging, life span and spontaneous carcinogenesis in the wild type and HER-2 transgenic FVB/N female mice. *Biogerontology*. 2016; 17(2):317-24. doi: 10.1007/s10522-015-9611-y
 14. Wang H, Li D, Li X, et al. Mammalian target of rapamycin inhibitor RAD001 sensitizes endometrial cancer cells to paclitaxel-induced apoptosis via the induction of autophagy. *Oncology Letters*. 2016; 12(6):5029-5035. doi: 10.3892/ol.2016.5338
 15. Zou H, Li L, Garcia Carcedo I, et al. Synergistic inhibition of colon cancer cell growth with nanoemulsion-loaded paclitaxel and PI3K/mTOR dual inhibitor BEZ235 through apoptosis. *International Journal of Nanomedicine*. 2016; 11:1947-1958. doi: 10.2147/IJN.S100744
 16. Piguet AC, Semela D, Keogh A, Wilkens L, Stroka D, Stoupis C, et al. Inhibition of mTOR in combination with doxorubicin in an experimental model of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2008; 49:78–87. doi: 10.1016/j.jhep.2008.03.024
 17. Iorio AL, Da Ros M, Pisano C, de Martino M, Genitori L, Sardi I. Combined Treatment with Doxorubicin and Rapamycin Is Effective against In Vitro and In Vivo Models of Human Glioblastoma. *J Clin Med*. 2019; 8(3):331. doi:10.3390/jcm8030331
 18. Campone M, Levy V, Bourbouloux E, et al. Safety and pharmacokinetics of paclitaxel and the oral mTOR inhibitor everolimus in advanced solid tumours. *British Journal of Cancer*. 2009; 100(2):315–321. doi: 10.1038/sj.bjc.6604851
 19. Hurvitz SA, Dalenc F, Campone M, et al. A Phase 2 study of everolimus combined with trastuzumab and paclitaxel in patients with HER2-overexpressing advanced breast cancer that progressed during prior trastuzumab and taxane therapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2013; 141:437–446. doi: 10.1007/s10549-013-2689-5
 20. Bent EH, Gilbert LA, Hemann MT. A senescence secretory switch mediated by PI3K/AKT/mTOR activation controls chemoprotective endothelial secretory responses. *Genes Dev*. 2016; 30(16):1811–1821. doi: 10.1101/gad.284851.116
 21. Song Y, Xue H, Liu TT, Liu JM, Chen D. Rapamycin plays a neuroprotective effect after spinal cord injury via anti-inflammatory effects. *J Biochem Mol Toxicol*. 2015; 29(1):29-34. doi: 10.1002/jbt.21603.
 22. Wang Z, Song L, Zhang H, Yuan N, Zhang S. [Rapamycin decreases irradiation-induced hematopoietic system damage]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2015; 36(4):321-5. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.04.014.

Поступила в редакцию 14.05.2019 г.

*M.N. Yurova, M.L. Tyndyk, E.A. Gubareva,
E.I. Fedoros, V.N. Anisimov*

The effects of the combination of rapamycin with doxorubicin and paclitaxel on the models of transplantable tumors in mice

Federal State Budgetary Institution
«N.N. Petrov National Medical Research
Centre of Oncology» Ministry of healthcare
of Russian Federation, St. Petersburg

The study aimed to assess combined treatment with mTOR inhibitor rapamycin and cytotoxic drugs (doxorubicin and paclitaxel) on two models of transplantable tumors - mammary adenocarcinoma in male HER-2/neu transgenic FVB/N mice and solid Ehrlich carcinoma in male 129/Sv mice. Rapamycin (total dose of 3.6 mg/kg), doxorubicin (total dose of 15 mg/kg), paclitaxel (total dose of 6 mg/kg) or their combination were intraperitoneally injected to mice with developed tumor node. Rapamycin showed its own antitumor activity by tumor growth inhibition up to 42% in mammary adenocarcinoma model and up to 57% in Ehrlich carcinoma model. A tendency to an increase in the antitumor activity of chemotherapeutic drugs with the addition of rapamycin was revealed. The cytoprotective effect of the mTOR inhibitor was observed during therapy with doxorubicin and paclitaxel, expressed in a significant decrease in the level of apoptosis in normal epithelium of jejunum crypts. Thus, revealed protective effect of mTOR inhibitor on jejunum epithelium could be applied for reduction of chemotherapeutic drugs enterotoxic effect without any efficiency reduction. Thus, in perspective that could expand the possibilities of standard chemotherapeutic treatment and improve the quality of life of cancer patients.

Key words: rapamycin, paclitaxel, doxorubicin, transplantable tumors, mTOR, Her-2

© Springer Nature Switzerland AG 2019
M. Zwitter, *Medical Ethics in Clinical Practice*,
<https://doi.org/10.1007/978-3-030-00719-5>

Рецензия на книгу «Медицинская этика в клинической практике»

Автор: Prof. Matjaž Zwitter, MD, PhD.
Institute of Oncology, Ljubljana, Slovenia and Faculty of Medicine,
University of Maribor, Slovenia

По мнению рецензента, сложные вопросы пересечения должного и возможного, логически обоснованного и нравственно приемлемого беспокоят умы человечества со времен Аристотеля. Проблема соотношений этих и других, порой трудно совместимых, категорий была и остается актуальной, так как каждая из них несет в себе частицу другой, и вместе они составляют единое целое, но разобцаемое методами подхода. Особую значимость эти аспекты приобретают тогда, когда они спускаются с философских высот до их практического воплощения в жизнь. Медицина вообще и онкология, в частности, являются важным местом применения этических средств, регулирующих взаимосвязь между предлагающими помощь и принимающими ее. Причем именно онкология оказывается той жесткой областью, где от адекватности принятия решения любой из сторон зависит судьба больного. Несмотря на значительный прогресс в этой сфере человеческих отношений, до сих пор остается многое, что весьма трудно сделать правилом для всех, и понимание нормы здесь зависит как от конкретных обстоятельств, так и от самих людей, задействованных в ее поисках. Тем не менее, имеются довольно четкие ориентиры поведения, основанные на соблюдении права человека на получение информации и на свободу выбора. Нельзя решать медицинские вопросы, не соразмеряя их с этическими подходами, которые неизбежно возникают в клинической практике.

Состоявшаяся по инициативе Prof. Matjaž Zwitter несколько лет назад в Словении международная школа “Этика в онкологии” доказала правоту сказанного, подчеркнув, что “намного легче приспособляться к техническим новациям, чем к социологическим и культурным изменениям современного мира; чаще легче выполнить комплекс сложных медицинских процедур, чем принять решение о том, что следует или не следует делать”. Присутствовавшие там философы, теологи, специалисты в области общественных отношений и прав человека, представители Совета Европы и UNESCO своим активным участием отмечали значимость события, а раз-

вернувшаяся в течение заседаний дискуссия показала, насколько злободневной является данная проблема, и насколько досконально хотят в ней разобраться. Порой казалось, что обсуждаются вопросы, ответы на которые и без того очевидны, однако превалирующим стержнем такого детального разговора было уважение прав больного человека на собственную жизнь, здоровье, болезнь, лечение и смерть.

Рецензируемая книга как раз и обсуждает медицину с этической точки зрения и является продолжением изысканий известного словенского ученого в этой области знаний. Основной посыл ее: как быть хорошим врачом. Как справедливо отмечает автор, многие специалисты-немедики пишут об этике, однако ценность данной книги заключается в том, что она написана именно врачом.

Книга состоит из 23 глав. Не будем перечислять названия всех глав, но, на взгляд рецензента, можно выделить те, тематика которых мало используются в литературе в таком емком и познавательном виде. Достаточно указать на некоторые вводные разделы, дающие читателю представление о соотношении этики и права, рассматривающие этические документы, включая полный текст Клятвы Гиппократова, этические теории и этический анализ. Большое внимание уделено вопросам общения в медицине, подтверждающим необходимость уважительного и терпеливого интерактивного партнерства между доктором и больным, без которого невозможно адекватное врачевание.

Книга затрагивает этические проблемы, сопровождающие практически все нозологии, включая онкологию, от профилактики болезней и до ухода из жизни путем методов эвтаназии, такой трагической, но важной для тяжело и неизлечимо страдающих людей процедуры. Чрезвычайно значимо анализируются аспекты научного подхода в медицине, без которого немислимо современное лечение. С точки зрения этических норм автор обсуждает ответственность врача за проявленные нарушения в своей деятельности, таких как халатность, неисполнение своего служебного долга, небрежность, противозаконные действия и другие.