

В.А. Тронов¹, Е.И. Некрасова²

Окуло- и ретинотоксичность противоопухолевых препаратов на основе алкилирующих агентов

¹ФГБУН «Институт химической физики им. Н. Н. Семенова РАН»,
²ФГБУН «Институт биохимической физики им. Н. М. Эмануэля РАН»,
г. Москва

Положительным итогом химиотерапии рака является увеличение длительности ремиссии и жизни леченых больных. Но на этом фоне стали проявляться и негативные вторичные эффекты химиотерапии. Эти эффекты снижают качество жизни леченых больных. К ним относятся офтальмологические осложнения. В обзоре приведены клинические данные об офтальмологической токсичности 7 представителей алкилирующих соединений и интерферона, используемых в химиотерапии. Большое внимание в обзоре уделено ретинотоксическим эффектам этих препаратов. Рассмотрен механизм их гено- и цитотоксического действия, роль в этом участников эксцизионной репарации — N-алкиладенин-ДНК-гликозилазы и поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP1).

Ключевые слова: химиотерапия, алкилирующие соединения, ретинотоксичность, ретинопатия, репарация ДНК, N-алкиладенин-ДНК-гликозилаза, PARP1

Офтальмологическая токсичность химиотерапии

Настоящий обзор касается офтальмологической токсичности химиотерапии онкологических заболеваний. Системная химиотерапия во многих случаях дает позитивный результат, в особенности на фоне защиты костного мозга от цитотоксического эффекта. Это позволяет увеличить дозу препаратов и длительность терапевтического курса [32, 71]. Однако по мере увеличения длительности жизни леченых больных проявляются вторичные токсические эффекты действия препаратов на различные органы, что приводит к существенному ухудшению качества жизни больных. Офтальмологические осложнения, вызванные цитотоксической химиотерапией, часто недооцениваются из-за приоритета других побочных эффектов, угрожающих жизни пациентов. Тем не менее ухудшение или потеря зрения является важным побочным эффектом даже на фоне ремиссии основного заболевания. Первой публикацией, рассматривающей этот во-

прос как проблему, был обзор P.S. Imperia et al. (1989) [37]. В нем приоритетное внимание было уделено нарушениям когнитивных функций, включающим зрительную. В последующих работах подчеркивается широкий спектр патологического ответа структур глаза на химиотерапию [18, 27, 58, 66]. Раннее обнаружение, корректный диагноз и адекватные меры, включающие снижение дозы или прекращение химиотерапии, могут снизить тяжесть и длительность нежелательных эффектов на зрение.

Представленные в статье алкилирующие соединения относятся к трем группам соединений: производным азотистого иприта (мелфалан); нитрозомочевинам (метилнитрозомочевина, этилнитрозомочевина, нимустин, кармустин); триазенам (дакарбазин, темозоломид). Поиск литературы проводили, используя базы данных PubMed и Elibrary; ключевыми словами были названия соединений, в сочетании с терминами “eye”, “retina”, “toxicity”, “macula”, “electroretinogram”, встречаемых в заглавии и/или в рефератах статей.

Следует отметить две особенности ассоциированной с химиотерапией окулопатии. Во-первых, опухоли различной локализации, а также метастазы сами по себе, могут быть ассоциированы с некоторыми симптомами зрительной системы [46]. Тем более, это касается опухолей глаз (ретинобластомы и меланомы глаза) [12, 52]. Во-вторых, часть зрительных патологий может иметь неспецифический характер и не быть связана с непосредственным взаимодействием препаратов с клеточными структурами глаза. Дискриминировать эти возможности на основании только клинических данных не представляется возможным.

Ретинотоксичность химиотерапии

Основное внимание в обзоре сфокусировано на цитотоксическом эффекте химиотерапии на сетчатку. Тот факт, что большая часть клеток сетчатки постмитотические, подчеркивает их невосполнимость, и потому их токсическая гибель ведет к частичной или полной слепоте.

те. Наибольший интерес с точки зрения ретиноксичности представляют нитрозомочевины и триазены: в силу своей липофильности они легко преодолевают гемато-ретиальный барьер, проникают в клетки и, благодаря высокой реакционной способности, активно взаимодействуют и повреждают критичные молекулы и клетки. Такими критичными мишенями являются фоторецепторные клетки сетчатки, пигментный эпителий и нейроны сетчатки.

Мелфалан (Melphalan)

Внутривitreальное введение мелфалана широко используется для лечения ретинобластомы с обсеменением [4]. Положительный ответ больных при этом по показателю 2-годичной сохранности зрения составляет >80% [28]. Но из-за токсичности самого мелфалана нередки случаи утраты зрения [61]. В работе J.H. Francis et al. (2014) взрослым кроликам вводили в стекловидное тело мелфалан в терапевтических дозах и в дробном режиме, используемом в терапии [27]. Спустя 30 дней после последней инъекции у животных резко снижалась функциональная активность сетчатки (по данным электроретинографии, ЭРГ), и дегенерировали оба ядерных слоя сетчатки (рис. 1).

Нитрозомочевины — многочисленный класс алкилирующих соединений, обладающих противоопухолевой способностью и активно применяемых в химиотерапии рака. *Метилнитрозомочевина (N-Methyl-N-nitrosourea, МНМ)* открывает этот класс препаратов, получаемых на ее основе. Позитивными качествами МНМ как противоопухолевого препарата является ее растворимость и липофильность, что способствует преодолению гематоэнцефалического барьера и быстрому проникновению в клетки. Кроме того, МНМ не нуждается в метаболической активации, самопроизвольно распадаясь в физиологической среде до активного метил-диазониевого иона, метильная группа которого взаимодействует с электрофильным анионом в мишени (рис. 2).

Противоопухолевая активность МНМ исследовалась в 60-70 годы (см. обзор Л.А. Островской и соавт. (2004) [3]). Однако вместе с положительными результатами обнаруживалась высокая канцерогенная способность МНМ [26]. Так что на сегодня МНМ используют в качестве канцерогенного и ретинодегенеративного стандарта в экспериментальных моделях на грызунах [67].

Близкая МНМ по структуре *этилнитрозомочевина (N-Ethyl-N-nitrosourea, ЭНМ)* тоже обладает ретиноксическим действием на крысах: отмечается, что последовательность событий в сетчатке после воздействия ЭНМ такая же, как и после МНМ (морфологическая картина дегенерации, экспрессия проапоптотических белков

и гибель фоторецепторов) [73].

Офтальмологическая токсичность *кармустина (Carmustine, BCNU)* зависит от пути введения его в организм. Чаще побочные эффекты химиотерапии на зрение наблюдаются при внутриартериальной инфузии: введение BCNU в сонную артерию вызывала односторонний токсический ответ глаз [30, 31, 60]. В работе F.L. Lin et al. (2017) сообщается о случае развития острого билатерального нейроретинита у больного множественной миеломой в ответ на внутриартериальную трансфузию кармустина и прокарбазина [43]. Нейроретинит сопровождался снижением электрофизиологической активности сетчатки (ЭРГ) [40]. У 29-ти больных глиомой после курса терапии кармустином и цисплатином электроретинографически выявлялась ретиальная дисфункция, причиной которой было ишемическое повреждение сетчатки [41]. У трех из восьми больных глиомой, леченных внутривенным введением кармустина и внутриартериальным введением цисплатина, развивалась тяжелая латеральная макулопатия со стороны инфузии, связанная с изменением в сетчатке и пигментном слое в пределах макулы [41].

Девяти больным раком молочной железы на поздних стадиях внутривенно вводили в высокой дозе цисплатин, циклофосфамид и кармустин, в сочетании с трансплантацией аутологичного костного мозга без облучения. В результате наблюдали у пяти больных появление симптомов ретинопатии. Симптомы включали в себя хлопьевидный экссудат в сетчатке, геморрагии в сетчатке, экссудат в макуле, отек нервного диска. Ретинопатия сочеталась с зрительной нейропатией, которая, в отличие от ретинопатии, была необратима [38].

Нимустин (Nimustine, ACNU) — бифункциональный агент, широко используется для лечения опухолей мозга [56, 68]. Взаимодействуя с ДНК в клетке, вызывает два типа повреждений: алкилирует гуанин по атому O6, формируя O6-хлорэтилгуанин, который, если не репарируется, дает сшивки dG-dC в ДНК [6]. Сшивки не узнаются системой коррекционной репарации (mismatch repair, MMR) и, как и двунитевые разрывы, летальны для делящихся клеток. MGMT (O-6-methylguanine-DNA methyltransferase — O-6-метилгуанин-ДНК метилтрансфераза) узнает и деалкилирует O6-хлорэтилгуанин, предотвращая образование сшивок [29, 54]. 27-ми больным глиомой или астроцитомой внутриартериально вводили ACNU (6-недельный курс). В интервале между двумя курсами химиотерапии, больных локально облучали в дозе 60 Гр. Ответ опухолей составил 51,8%. У четырех пациентов были офтальмологические осложнения: билатеральный отек зрительного нерва (1) и частич-

Таблица 1. Алкилирующие соединения, используемые в химиотерапии и вызванные ими зрительные патологии

Классы	Препараты	Ссылка	Путь введения, эффект
HN2-производные	Мехлорэтамин	(Anderson, Anderson, 1960)	(iv,ici) увеид, некроз сосудов хороида
	Мелфалан	(Francis <i>et al.</i> , 2014; Parareda <i>et al.</i> , 2014)	(iai,ivi) катаракта, депигментация, истоньшение радужки, ретинальный некроз, диффузн. дегенерация, экссудат, хорио-ретинальная атрофия, отек глазных век
	Хлорамбуцил	(Bregeat, Hernians, 1972)	(po) кератид, диплопия, папилледема, ретинальные геморрагии
		(Dinning, Perkins, 1975)	(st) витреальные геморрагии, воспаление
	(Al-Tweigeri <i>et al.</i> , 1996)	(po) диплопия, папилоэдема, ретинальные геморрагии	
Алкилсульфонаты	Бусульфан / Милеран	(Podos, Canellos, 1969; Ravindranathan <i>et al.</i> , 1972)	(iv) задняя субкапсулярная катаракта, полихромный блеск
		(Grimes <i>et al.</i> , 1964)	(iv) снижение синтеза ДНК в эпителии хрусталика
		(Sidi <i>et al.</i> , 1977)	(po) слепота, сухой кератит, катаракта
		(Hamming <i>et al.</i> , 1976; Kaida <i>et al.</i> , 1999)	(iv) расплывчатое зрение, конъюнктивит, субкапсулярная катаракта
Нитрозомочевины	Кармустин (BCNU),	(Wang <i>et al.</i> , 2000)	(iv) двусторонняя слепота
		(Kupersmith <i>et al.</i> , 1992)	(iv) ненормальная пигментация макулы, макулорпатия
		(Pickrell, Purvin, 1987)	(ica, iai) конъюнктивальная гиперимия, нефокусир. зрение, ретинопатия, экссудат, геморрагии, воспаление роговицы, глаукома, вазодилатация сосудов глаза, помутнение стекловидного тела, ишемическая нейропатия
	Ломустин (CCNU)	(Shapiro <i>et al.</i> , 1992)	(ia) потеря зрения (не наблюдали при iv)
		(Lokich <i>et al.</i> , 1974)	(po) ретинопатия, экссудат, ретинальная геморрагия, нечеткость зрения, потеря объемного зрения. (iv) задняя субкапсулярная катаракта, полихромный блеск (iv) снижение синтеза ДНК в эпителии хрусталика (po) слепота, сухой кератит, катаракта (iv) расплывчатое зрение, конъюнктивит, субкапсулярная катаракта
		Нимустин (ACNU)	(Chauveinc <i>et al.</i> , 1996; Moster, Foroozan, 2005)
(Moster, Foroozan, 2005; Shimamura <i>et al.</i> , 1990)	(ica), в сочетании с цисплатином: расплывчатое зрение, односторонняя слепота, гемианопсия		
Триазены,	Дакарбазин (DTIC),	(Wilczek, 1977)	(io) хориоретинит, ретинопатия
	Темозоломид (TMZ)	(Cohen <i>et al.</i> , 2012; Reyderman <i>et al.</i> , 2004; Schreiber <i>et al.</i> , 2010)	лучевая оптическая нейропатия
Метилгидразины	Прокарбазин	(Lennan, Taylor, 1978)	(iv) билатеральный ретинит
		(Sigma-Tau Pharmaceuticals Inc., 2004)	(po) ретинальные геморрагии, фотофобия
		(Taoka <i>et al.</i> , 2012)	(st+радиотерапия) фотофобия
Оксазофосфорини	Цислофосфамид	(Fraunfelder, Meyer, 1983; Kende <i>et al.</i> , 1979)	(iv) нефокусированное зрение, сухой кератоконъюнктивит, блефароконъюнктивит, точечный зрачок.
	Ифосфамид	(Choonara <i>et al.</i> , 1987)	(iv) нефокусированное зрение, сухой кератоконъюнктивит, блефароконъюнктивит, точечный зрачок (iv) билатеральные скотомы, ↓ЭРГ амплитуд.
Комплексы Pt	Цисплатин	(Wilding <i>et al.</i> , 1985)	(iv) ↓ЭРГ активности, снижение цветовосприятия, нечеткость зрения
		(Miller <i>et al.</i> , 1985)	(ica) нейроретинит –воспаление сетчатки и зрительн. нерва, потеря зрения, неравномерная пигментация сетчатки, расширение ЭРГ
		(Margo, Murtagh, 1993)	(iai) экссудативная отслойка сетчатки, воспаление
		(Katz <i>et al.</i> , 2003)	(iv) билатеральные скотомы, ↓ЭРГ амплитуд
	Карбоплатин	(Rankin, Pitts, 1993)	(ivi)нефокусир.зрение, дисфункция колбочек, сниж. цветовосприятия
		(O'Brien <i>et al.</i> , 1992)	(ica) кортикальная слепота, ↓a- и b-амплитуд ЭРГ, колбочк.дисфункция, ↓цветочувст.
		(Watanabe <i>et al.</i> , 2002)	(ica) изменение пигментации макулы, ↑внутриглазного давления, отек роговицы, конъюнктивит
	Карбоплатин	(Harbour <i>et al.</i> , 1996)	(ivi) повреждение клеток и синапсов в наружн. сетчатке мышцы
Оксалиплатин	(Wilson <i>et al.</i> , 2002)	(st), нейротоксичность, острая боль в глазах, визуальные нарушения	

Перечень сокращений, использованных в таблице:

ica- инфузия в сонную артерию;
 io- внутриглазное введение;
 iv- внутривенное введение;
 iai- внутриартериальное введение;
 ivi- внутривентриальное введение;
 po- пероральное введение;
 st- системная терапия/ системное введение.

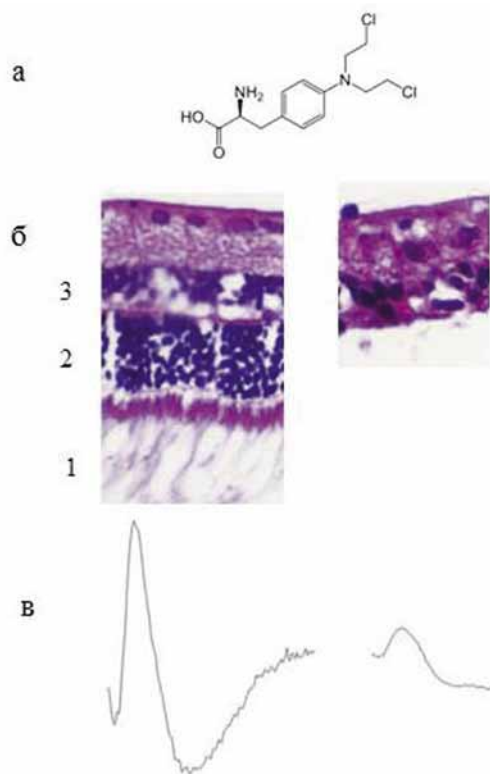


Рис. 1. Ретинотоксическое действие мелфалана спустя 30 д после многократного интравентриального введения препарата кроликам до суммарной дозы 15 мкг/глаз. 1 – слой фоторецепторных сегментов, 2 – наружный ядерный слой фоторецепторов, 3 – внутренний ядерный слой. В сетчатке опытных животных (справа) полностью дегенерировала наружная сетчатка. а – структурная формула мелфалана, б – микросрезы сетчатки, в – скотопические ЭРГ [25]

Figure 1. Retinotoxic effect of melphalan intravitreal injection in rabbit observed 30 d after the last injection. а – chemical structure of melphalan, б – microphotographs of retinal slides; in case animal outer retina was completely degenerated: 1 – photoreceptor layer, 2 – outer nuclear layer, 3 – inner nuclear layer, в – scotopic ERGs [25]

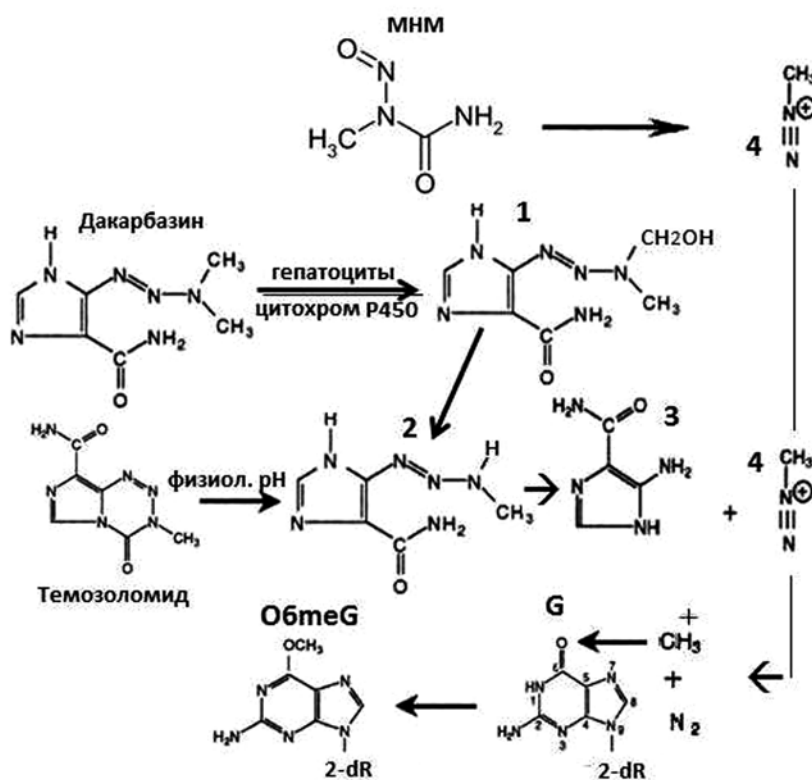


Рис. 2. Схема превращений алкилирующих агентов в организме до метилдiazониевого катиона (1) – гидроксиметил-триазенил-имидазол-карбоксамид (HMTIC) (2) – метил-триазенил-имидазол-карбоксамид (MTIC) (3) – амино-имидазол-карбоксамид (AIC) (4) – метилдiazониевый катион

Figure 2. Chemical reaction resulted to formation of methyl diazonium cation for 3 alkylating agents (MNU, DTIC and TMZ) that methylates O6-position of guanine.

- 1 – hydroxymethyl-triazenyl-imidazole-carboxamide (HMTIC)
- 2 – methyl-triazenyl-imidazole-carboxamide (MTIC)
- 3 – amino-imidazole-carboxamide (AIC)
- 4 – methyl diazonium cation

ная утрата зрения (3), из которых у двух больных — ишемическая ретинопатия и у одного наблюдалась билатеральная отслойка сосудистой оболочки глаз [16].

Больному с астроцитомой вводили комбинацию цисплатина с нимустином инфузией в левую сонную артерию. В результате у больного наблюдалась гемианопсия, ассоциированная с дегенерацией левого зрительного нерва [59]. В работе К. Sato et al. (2005) на голых бестимусных мышцах с привитыми ксенографтами (MGMT+) и (MGMT-) линий клеток карциномы желчного пузыря человека показали, что чувствительность клеточных ксенографтов к ACNU зависит от их MGMT-статуса [57]. Этот результат указывает на то, что, по крайней мере, часть цитотоксичности ACNU ассоциирована с его алкилирующей способностью.

Триазены

Ретиноксический эффект от дакарбазина (Dacarbazine, DTIC), который вводили кроликам и обезьянам интраокулярно (в конъюнктивальный мешок) и внутривенно, изучали после накопленной в течение трех недель дозы 100 мг. У обезьян наблюдался деструктивный хориоретинит и ретинопатия, которые подтверждали гистологически [69]. DTIC известен своей фоточувствительностью (максимум поглощения на 330 нм). Это позволяет ожидать от него фотосенсибилизации кожи и тканей глаза у пациентов [66]. В работе М. Struwe et al. (2008) проводилась оценка фототоксического действия DTIC на сетчатку у крыс: животных, через 1 час после перорального введения препарата, облучали УФ-видимым светом (7J/cm²) 24 мин [65]. Показано, что спустя 1 час после однократного введения DTIC в дозе 250 мг/кг, концентрация препарата в сетчатке составляла ~10% от введенной дозы. И хотя при этой концентрации не наблюдалось фотоповреждения ДНК в клетках сетчатки (регистрация методом ДНК-комет), в коже эти повреждения достоверно определялись. При этом DTIC в коже накапливался за это же время в количестве в 4-5 раза больше. В статье К. Voesck et al. (1997) описан случай больного метастатической меланомой кожи, у которого после резекции первичной опухоли и двух курсов адьювантной химиотерапии (дакарбазин 800 мг/м² и преднизолон) появились симптомы ретинопатии — никталопия (ночная слепота), мерцающие огни в обоих глазах и значительное снижение амплитуд электроретнограммы [12]. Иммунохимический анализ показал наличие в сыворотке крови больного антител к внутренней сетчатке глаза (главным образом к биполярным клеткам). В последующем этот аутоиммунный синдром (меланома-ассоциированная

ретинопатия) был подтвержден на 11-ти больных. Отмечается, что в некоторых случаях показатели зрения улучшались в ответ на исключение дакарбазина и инъекции только преднизолона, что подчеркивает ретиноксическую роль дакарбазина.

Как и дакарбазин, темозоломид (Temozolomide, TMZ) является пролекарством. Из рис. 2 видно, что химические превращения *in vivo*, претерпеваемые этими лекарствами, одинаковы и проходят стадию образования метил-триазенил-имидазол-карбоксамид (5-monomethyltriazenoimidazole-4-carboxamide, MTIC). В отличие от дакарбазина, для которого эта реакция протекает с участием цитохрома P450 в гепатоцитах [53], превращение темозоломида происходит спонтанно при физиологическом pH [21]. MTIC имеет очень короткое время жизни и быстро распадается на интермедиат аминоимидазол-карбоксамид и высокореактивный метилдиазониевый катион, который и осуществляет метилирование мишени. На рисунке 2 показано метилирование гуанина в ДНК по атому O6 с образованием аддукта ОбмеG (O6-methylguanine, Обметилгуанин) — главной причины мутагенеза и цитотоксичности всех монофункциональных алкилирующих агентов [11]. Цитотоксичность триазенов не зависит от клеточного цикла и проявляется как на пролиферирующих, так и на постмитотических дифференцированных клетках. Хотя в основе цитотоксичности лежит общий иницирующий механизм алкилирования молекул-мишеней (рис. 2), пути развития его разные. В случае делящихся клеток этот путь связан с блоком репликации; в случае постмитотических клеток этот путь связан с энергетическими затратами на репарацию большого количества повреждений ДНК и критическим снижением внутриклеточного уровня АТФ [24, 45]. Применение темозоломида в химиотерапии глиомы увеличивает продолжительность жизни пациентов на 2,5 мес. по сравнению с радиотерапией. Однако у 15-20% пациентов развивается клинически значимая токсичность, которая вынуждает приостановить химиотерапию [15]. В отдельных случаях это связано с офтальмологической токсичностью [17].

Интерферон (Interferon, INF)

Интерферон, как иммуностимулятор, используется в качестве адьювантной терапии после хирургического удаления меланомы и глиомы [48] или в сочетании с цитотоксической химиотерапией [1], поскольку опухоли снижают противораковый иммунитет [22]. Однако терапевтический эффект INF осложняется его токсичностью (в том числе ретиноксичностью), в особенности при высоких дозах. В литературе ретиноксичность

интерферона выделяют как интерферон-индуцированную ретинопатию (ИИР) [49]. На 30 больных меланомой частота ИИР составляла 13% [33]. Симптомами ИИР были снижение остроты зрения, геморрагии в сетчатке, отек макулы, хлопьевидный экссудат в сетчатке [34]. Индукция офтальмологических осложнений при системной INF-терапии отмечена у больных гепатитом С, карциномой почки, лейкемией, и меланомой кожи (всего 12 больных) [64]. Осложнения (ретинальные геморрагии, хлопьевидный экссудат в сетчатке, отек макулы, ишемическая зрительная нейропатия) диагностировали спустя 2 недели после начала INF- α 2b-терапии. Отмечается, что снижение дозы INF в 2 раза ведет к исчезновению патологических симптомов. В работе M. Ockenfels et al. (2003) проанализировали 1334 сообщения о негативных побочных эффектах адьювантной INF-терапии меланомы кожи [50]. В 8,4% сообщений отмечаются зрительные осложнения, связанные в основном с потерей/ослаблением зрения и ишемией сетчатки. Считается, что INF в высокой дозе тормозит миграцию эпителиальных клеток в сосудах, тем самым снижая репарацию сосудов сетчатки и способствуя окклюзии [34].

Заключение

Таким образом, из представленных литературных данных следует, что алкилирующие препараты, используемые в химиотерапии, обладают ретинотоксическим действием. На первый взгляд механизмы цитотоксического противоопухолевого и ретинотоксического действия препаратов сходны: они связаны с повреждением/алкилированием ДНК, инициирующим гибель клетки. Важная роль в этом принадлежит белку p53 [51]. Из этого следует ожидать, что подавление репарации, будучи положительным для целей терапии опухоли, имеет негативный результат для сетчатки. Однако в последнее время все чаще подтверждается, что за цитотоксический эффект алкилирующих агентов на сетчатку ответственны не столько повреждения ДНК сами по себе, сколько эксцизионный механизм их репарации (base excision repair, BER), точнее, дисбаланс этапов механизма BER [25, 39, 47]. Ключевым ферментом в механизме BER является AAG (N-alkyl-adenine DNA-glycosylase — N-алкиладенин-ДНК-гликозилаза). Субстратом для нее являются алкил- и окси-модифицированные основания. AAG гидролизует связь между ними и сахарофосфатной цепью ДНК, оставляя апуриновый/апиримидиновый сайт (АП-сайт). ДНК-полимераза β и лигаза I или III завершают восстановление ДНК. Интермедиатами процесса являются цитотоксичные АП-сайты и одиночные разрывы, которые в случае разбалансировки этапов BER, накапливаются в клетке и приводят к

гибели [13, 62, 63]. Дисбаланс этапов BER, как неизбежное событие при нарастании дозы агента, наступает при достижении критического уровня повреждений. Таким образом, применяя избирательное ингибирование компонентов BER, можно решать задачу повышения эффективности химиотерапии опухоли и одновременно задачу защиты сетчатки от индуцированной дегенерации. Такой подход кажется реальным, поскольку в ряде работ отмечается корреляция высокой активности AAG с высоким риском канцерогенеза. Так, в мононуклеарах периферической крови больных раком легких активность AAG была достоверно выше таковой у здоровых доноров [19]. Возрастание активности AAG наблюдали также у больных с предопухолевым хроническим колитом, по сравнению со здоровыми пациентами [35]. Клетки мультиформной глиобластомы с высокой активностью AAG были устойчивы к алкилирующему агенту TMZ. Более того, больные с этим диагнозом и с высоким уровнем экспрессии AAG были устойчивы к TMZ-терапии и имели негативный прогноз заболевания [7].

Что касается подавления активности AAG, то известно, что двухвалентные металлы подавляют активность ДНК-гликозилаз, но из-за неспецифических эффектов не могут использоваться *in vivo* в качестве ингибиторов репарации [5]. Недавно показано, что, в отличие от металлов, естественное полифенольное соединение морин гидрат специфически подавляет связывание AAG с субстратом, ДНК [23], а на меланомных ксенографтах мыши вызывал значительную редукцию опухоли [36].

Другим участником BER, способным индуцировать дегенерацию сетчатки в ответ на химиотерапию, является PARP1 (poly(ADP-ribose) polymerase 1, поли(АДФ-рибоза)-полимераза 1) [9]. PARP1 играет роль сенсора разрывов ДНК, возникающих в процессе BER. Она связывается с разрывом и присоединяет к ближайшему гистону разветвленный полимер PAR ((poly(ADP-ribose), поли(АДФ-рибоза)), синтезируемый из АТФ и NAD⁺. Это ослабляет связь гистонов с ДНК и вызывает диссоциацию и «миграцию» нуклеосом по ДНК, открывая доступ к повреждению для репаративного комплекса [8]. PAR-модификации подвергаются многие ферменты и структурные белки в хроматине, что делает функционирование PARP1 в клетке высокоэнергетическим, приводящим клетку к гибели [44, 72]. Это справедливо для покоящихся фоторецепторных клеток сетчатки, поскольку из-за высокой оксигенации и метаболической активности эти клетки имеют крайне небольшой энергетический резерв [14], и потому первыми отвечают на ретинотоксический стресс, вызванный алкилирующим агентом МНМ и радиацией [2].

В интенсивно делящихся опухолевых клетках PARP1 стабилизирует одностранные разрывы и предотвращает их трансформацию в летальные двустранные разрывы в процессе репарации ДНК по механизму гомологичной рекомбинации [70]. В этом контексте уместно использование ингибиторов PARP для повышения эффективности химиотерапии опухоли. Опубликован исчерпывающий обзор синтетических ингибиторов PARP, в которых в качестве фармакофорного элемента используется никотинамид [20]. Интересно, что наибольший цитотоксический эффект PARP-ингибиторы обнаруживают на клетках с дефектной репарацией по механизму гомологичной рекомбинации [55]. Потому они чаще применяются в химиотерапии опухолей, соответствующих этому требованию, таких, как наследственный/семейный рак молочной железы (мутации в генах *BRCAl/2*) и рак яичников [10, 42].

Участие PARP1 в дегенерации сетчатки и защитный эффект подавления ее активности недавно были продемонстрированы в работе [9]. Показано, что трансгенные мыши, несущие делецию *PARP1^{-/-}*, были устойчивы к MMS (methanesulfonate, метилметансульфонат) -индуцированной дегенерации сетчатки и мозжечка по сравнению с *wt*-мышами. Здесь же на чувствительных к MMS *wt*-мышам показано, что PARP-ингибиторы Veliparib и Olaparib защищали сетчатку от MMS-индуцированной дегенерации.

Что же касается сопоставления ответа опухоли и офтальмологического (включая сетчатку) ответа на химиотерапию с приведенными в данном обзоре ингибиторами и без них, то это пока остается предметом будущих исследований и обзоров.

Работа поддержана Российским фондом фундаментальных исследований, проект 16-04-00133 А.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамов М.Е., Гуторов С.Л., Славина Е.Г. Химиотерапия диссеминированной меланомы кожи с включением ингарона (γ -ИФН) // Российский биотерапевтический журнал. — 2009. — № 1 (8). — С. 64–74.
2. Логинова М.Ю., Тронов В.А., Белецкая Т.А. и др. Радиорезистентность сетчатки: под действием γ -излучения в сетчатке мышей формируются разрывы ДНК, увеличивается содержание белка p53, сопровождаемые репарацией ДНК и отсутствием апоптоза клеток // Радиационная биология. Радиозекология. — 2008. — № 6 (48). — С. 698–704.
3. Островская Л.А., Филов В.А., Ивин Б.А., и др. Препараты класса нитрозоалкилмочевин в отечественной противоопухолевой химиотерапии // Рос. биотер. журн. — 2004. — № 1 (3). — С. 24–13.
4. Abramson D.H., Dunkel I.J., Brodie S.E. et al. A phase I/II study of direct intraarterial (ophthalmic artery) chemotherapy with melphalan for intraocular retinoblastoma initial results // Ophthalmology. — 2008. — № 8 (115). — P. 1398–1404.
5. Adhikari S., Toretsky J.A., Yuan L., Roy R. Magnesium, essential for base excision repair enzymes, inhibits substrate binding of N-methylpurine-DNA glycosylase // The Journal of biological chemistry. — 2006. — № 40 (281). — P. 29525–32.
6. Agarwal S., Ray B., Mehrotra R. SERS as an advanced tool for investigating chloroethyl nitrosourea derivatives complexation with DNA // International journal of biological macromolecules. — 2015. — № 81. — P. 891–7.
7. Agnihotri S., Gajadhar A.S., Ternamian C. et al. Alkylpurine-DNA-N-glycosylase confers resistance to temozolomide in xenograft models of glioblastoma multiforme and is associated with poor survival in patients // The Journal of clinical investigation. — 2012. — № 1 (122). — P. 253–266.
8. Ahel D., Horejs Z., Wiechens N. et al. Poly(ADP-ribose)-dependent regulation of DNA repair by the chromatin remodeling enzyme ALC1 // Science (New York, N.Y.). — 2009. — № 5945 (325). — P. 1240–3.
9. Allocca M., Corrigan J.J., Fake K.R. et al. PARP inhibitors protect against sex- and AAG-dependent alkylation-induced neural degeneration // Oncotarget. — 2017. — № 40 (8). — P. 68707–68720.
10. Anders C.K., Winer E.P., Ford J.M. et al. Poly(ADP-Ribose) polymerase inhibition: «targeted» therapy for triple-negative breast cancer // Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. — 2010. — № 19 (16). — P. 4702–10.
11. Bignami M., O'Driscoll M., Aquilina G., Karran P. Unmasking a killer: DNA O(6)-methylguanine and the cytotoxicity of methylating agents // Mutation research. — 2000. — № 2–3 (462). — P. 71–82.
12. Boeck K., Hofmann S., Klopfer M. et al. Melanoma-associated paraneoplastic retinopathy: case report and review of the literature // The British journal of dermatology. — 1997. — № 3 (137). — P. 457–60.
13. Boiteux S., Guillet M. Abasic sites in DNA: repair and biological consequences in *Saccharomyces cerevisiae* // DNA repair. — 2004. — № 1 (3). — P. 1–12.
14. Cao W., Tombran-Tink J., Elias R. et al. In vivo protection of photoreceptors from light damage by pigment epithelium-derived factor // Investigative ophthalmology & visual science. — 2001. — № 7 (42). — P. 1646–52.
15. Chamberlain M.C. Temozolomide: therapeutic limitations in the treatment of adult high-grade gliomas // Expert review of neurotherapeutics. — 2010. — № 10 (10). — P. 1537–44.
16. Chauveinc L., Sola-Martinez M.T., Martin-Duverneuil M. et al. Intra arterial chemotherapy with ACNU and radiotherapy in inoperable malignant gliomas // Journal of neuro-oncology. — 1996. — № 2 (27). — P. 141–147.
17. Chen C., Damek D., Gaspar L.E. et al. Phase I trial of hypofractionated intensity-modulated radiotherapy with temozolomide chemotherapy for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme // International journal of radiation oncology, biology, physics. — 2011. — № 4 (81). — P. 1066–74.
18. Cohen S.-Y., Bourgeois H., Corbe C. et al. Randomized clinical trial France DMLA2: effect of trimetazidine on exudative and nonexudative age-related macular degeneration // Retina (Philadelphia, Pa.). — 2012. — № 4 (32). — P. 834–43.

19. Crosbie P.A.J., Watson A.J., Agius R. et al. Elevated N3-methylpurine-DNA glycosylase DNA repair activity is associated with lung cancer // *Mutation research*. — 2012. — № 1–2 (732). — P. 43–46.
20. Curtin N.J., Szabo C. Therapeutic applications of PARP inhibitors: anticancer therapy and beyond // *Molecular aspects of medicine*. — 2013. — № 6 (34). — P. 1217–1256.
21. Darkes M.J.M., Plosker G.L., Jarvis B. Temozolomide: A Review of its Use in the Treatment of Malignant Gliomas, Malignant Melanoma and Other Advanced Cancers // *American Journal of Cancer*. — 2002. — № 1 (1). — P. 55–80.
22. Davar D., Tarhini A.A., Kirkwood J.M. Adjuvant therapy for melanoma // *Cancer journal*. — 2012. — № 2 (18). — P. 192–202.
23. Dixon M., Woodrick J., Gupta S. et al. Naturally occurring polyphenol, morin hydrate, inhibits enzymatic activity of N-methylpurine DNA glycosylase, a DNA repair enzyme with various roles in human disease // *Bioorganic & medicinal chemistry*. — 2015. — № 5 (23). — P. 1102–1111.
24. Eguchi Y., Shimizu S., Tsujimoto Y. Intracellular ATP levels determine cell death fate by apoptosis or necrosis // *Cancer research*. — 1997. — № 10 (57). — P. 1835–40.
25. Ensminger M., Iloff L., Ebel C. et al. DNA breaks and chromosomal aberrations arise when replication meets base excision repair // *The Journal of cell biology*. — 2014. — № 1 (206). — P. 29–43.
26. Faustino-Rocha A.I., Ferreira R., Oliveira P.A. et al. N-Methyl-N-nitrosourea as a mammary carcinogenic agent // *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*. — 2015. — № 12 (36). — P. 9095–117.
27. Francis J.H., Schaiquevich P., Buitrago E. et al. Local and systemic toxicity of intravitreal melphalan for vitreous seeding in retinoblastoma: a preclinical and clinical study // *Ophthalmology*. — 2014. — № 9 (121). — P. 1810–7.
28. Ghassemi F., Shields C.L. Intravitreal melphalan for refractory or recurrent vitreous seeding from retinoblastoma // *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)*. — 2012. — № 10 (130). — P. 1268–71.
29. Gonzaga P.E., Potter P.M., Niu T.Q. et al. Identification of the cross-link between human O6-methylguanine-DNA methyltransferase and chloroethylnitrosourea-treated DNA // *Cancer research*. — 1992. — № 21 (52). — P. 6052–6058.
30. Greenberg H.S., Ensminger W.D., Chandler W.F. et al. Intra-arterial BCNU chemotherapy for treatment of malignant gliomas of the central nervous system // *Journal of neurosurgery*. — 1984. — № 3 (61). — P. 423–9.
31. Grimson B.S., Mahaley M.S., Dubey H.D., Dudka L. Ophthalmic and central nervous system complications following intracarotid BCNU (Carmustine) // *Journal of clinical neuro-ophthalmology*. — 1981. — № 4 (1). — P. 261–4.
32. Ha C.S., Michalek J.E., Elledge R. et al. p53-based strategy to reduce hematological toxicity of chemotherapy: A proof of principle study // *Molecular oncology*. — 2016. — № 1 (10). — P. 148–56.
33. Hayasaka S., Nagaki Y., Matsumoto M., Sato S. Interferon associated retinopathy // *Br. J. Ophthalmol.* — 1998. — № 3 (82). — P. 323–325.
34. Hejny C., Sternberg P., Lawson D.H. et al. Retinopathy associated with high-dose interferon alfa-2b therapy // *American journal of ophthalmology*. — 2001. — № 6 (131). — P. 782–7.
35. Hofseth L.J., Khan M.A., Ambrose M. et al. The adaptive imbalance in base excision-repair enzymes generates microsatellite instability in chronic inflammation // *The Journal of clinical investigation*. — 2003. — № 12 (112). — P. 1887–94.
36. Hu J., Guo X., Yang L. Morin inhibits proliferation and self-renewal of CD133+melanoma cells by upregulating miR-216a // *Journal of pharmacological sciences*. — 2018.
37. Imperia P.S., Lazarus H.M., Lass J.H. Ocular complications of systemic cancer chemotherapy // *Survey of Ophthalmology*. — 1989. — № 3 (34). — P. 209–230.
38. Khawly J.A., Rubin P., Petros W. et al. Retinopathy and optic neuropathy in bone marrow transplantation for breast cancer // *Ophthalmology*. — 1996. — № 1 (103). — P. 87–95.
39. Kisby G.E., Lesselroth H., Olivas A. et al. Role of nucleotide- and base-excision repair in genotoxin-induced neuronal cell death // *DNA repair*. — 2004. — № 6 (3). — P. 617–627.
40. Kupersmith M.J., Frohman L.P., Choi I.S. et al. Visual system toxicity following intra-arterial chemotherapy // *Neurology*. — 1988. — № 2 (38). — P. 284–9.
41. Kupersmith M.J., Seiple W.H., Holopigian K. et al. Maculopathy caused by intra-arterially administered cisplatin and intravenously administered carmustine // *American journal of ophthalmology*. — 1992. — № 4 (113). — P. 435–8.
42. Lheureux S., Bruce J.P., Burnier J. V et al. Somatic BRCA1/2 Recovery as a Resistance Mechanism After Exceptional Response to Poly (ADP-ribose) Polymerase Inhibition // *Journal of clinical oncology*. — 2017. — № 11 (35). — P. 1240–1249.
43. Lin F.-L., Lin C.-H., Ho J.-D. et al. The natural retinoprotectant chrysophanol attenuated photoreceptor cell apoptosis in an N-methyl-N-nitrosourea-induced mouse model of retinal degeneration // *Scientific reports*. — 2017. — № 7. — P. 41086.
44. Ma Z., Wei Q., Dong G. et al. DNA damage response in renal ischemia-reperfusion and ATP-depletion injury of renal tubular cells // *Biochimica et biophysica acta*. — 2014. — № 7 (1842). — P. 1088–96.
45. Martin D.S., Schwartz G.K. Chemotherapeutically induced DNA damage, ATP depletion, and the apoptotic biochemical cascade // *Oncology research*. — 1997. — № 1 (9). — P. 1–5.
46. Matus G., Dicato M., Focan C. Cancer associated retinopathy (CAR). Two clinical cases and review of the literature // *Revue médicale de Liège*. — 2007. — № 3 (62). — P. 166–9.
47. Meira L.B., Moroski-Erkul C.A., Green S.L. et al. Aag-initiated base excision repair drives alkylation-induced retinal degeneration in mice // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. — 2009. — № 3 (106). — P. 888–893.
48. Mocellin S., Pasquali S., Rossi C.R., Nitti D. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis // *Journal of the National Cancer Institute*. — 2010. — № 7 (102). — P. 493–501.
49. Monzon J.G., Hammad N., Stevens S.D., Dancey J. Retinopathy associated with adjuvant high-dose interferon- α 2b in a patient with resected melanoma: a case report and review of the literature // *The oncologist*. — 2012. — № 3 (17). — P. 384–7.
50. Ockenfels M., Lisch W. Ocular complications of adjuvant interferon therapy for malignant melanoma: a review // *Hautarzt*. — 2003. — № 2 (54). — P. 144–7.
51. Pabla N., Huang S., Mi Q.-S. et al. ATR-Chk2 signaling in p53 activation and DNA damage response during

- cisplatin-induced apoptosis // The Journal of biological chemistry. –2008. — № 10 (283). — P. 6572–6583.
52. Pföhler C., Haus A., Palmowski A. et al. Melanoma-associated retinopathy: high frequency of subclinical findings in patients with melanoma // The British journal of dermatology. — 2003. — № 1 (149). — P. 74–78.
 53. Reid J.M., Kuffel M.J., Miller J.K. et al. Metabolic activation of dacarbazine by human cytochromes P450: the role of CYP1A1, CYP1A2, and CYP2E1 // Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. — 1999. — № 8 (5). — P. 2192–7.
 54. Robins P., Harris A.L., Goldsmith I., Lindahl T. Cross-linking of DNA induced by chloroethylnitrosourea is presented by O6-methylguanine-DNA methyltransferase // Nucleic acids research. — 1983. — № 22 (11). — P. 7743–58.
 55. Rottenberg S., Jaspers J.E., Kersbergen A. et al. High sensitivity of BRCA1-deficient mammary tumors to the PARP inhibitor AZD2281 alone and in combination with platinum drugs // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. –2008. — № 44 (105). — P. 17079–84.
 56. Saito T., Yokoyama M., Himori T. et al. Phase I and preliminary phase II study of 1-(4-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl)methyl-3-(2-chloroethyl)-3-nitrosourea hydrochloride (ACNU) administered by intermittent dose schedule // Japanese Journal of Cancer and Chemotherapy. — 1977. — № 4. — P. 991–1004.
 57. Sato K., Kitajima Y., Koga Y. et al. The effect of o6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) and mismatch repair gene (hMLH1) status on the sensitivity to alkylating agent 1-(4-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl)methyl-3-(2-chloroethyl)-3-nitrosourea(ACNU) in gallbladder carcinoma cells // Anticancer research. — 2005. —№6B (25). — P. 4021–8.
 58. Schreiber S., Prox-Vagedes V., Eloff E. et al. Bilateral posterior RION after concomitant radiochemotherapy with temozolomide in a patient with glioblastoma multiforme: a case report // BMC cancer. — 2010. — №10. — P. 520.
 59. Shimamura Y., Chikama M., Tanimoto T. et al. Optic nerve degeneration caused by supraorbital carotid artery infusion with cisplatin and ACNU. Case report // Journal of Neurosurgery. — 1990. — № 2 (72). — P. 285–288.
 60. Shingleton B.J., Bienfang D.C., Albert D.M. et al. Ocular toxicity associated with high-dose carmustine // Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960). — 1982. — № 11 (100). —P. 1766–72.
 61. Smith S.J., Smith B.D. Evaluating the risk of extraocular tumour spread following intravitreal injection therapy for retinoblastoma: a systematic review // The British journal of ophthalmology. — 2013. — № 10 (97). — P. 1231–6.
 62. Sobol R.W., Kartalou M., Almeida K.H. et al. Base excision repair intermediates induce p53-independent cytotoxic and genotoxic responses // The Journal of biological chemistry. –2003. — № 41 (278). — P. 39951–9.
 63. Sobol R.W., Prasad R., Evenski A. et al. The lyase activity of the DNA repair protein beta-polymerase protects from DNA-damage-induced cytotoxicity // Nature. — 2000. — № 6788 (405). — P. 807–810.
 64. Stoffelns B.M. Interferon causes ischemic ocular diseases--case studies and review of the literature // Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde. — 2006. — № 5 (223).– P. 367–71.
 65. Struwe M., Greulich K.-O., Junker U. et al. Detection of photogenotoxicity in skin and eye in rat with the photo comet assay // Photochem Photobiol . Sci. — 2008. — № 2 (7). — P. 240–9.
 66. Treudler R., Georgieva J., Geilen C.C., Orfanos C.E. Dacarbazine but not temozolomide induces phototoxic dermatitis in patients with malignant melanoma // Journal of the American Academy of Dermatology. — 2004. — № 5 (50). — P. 783–5.
 67. Tsubura A., Lai Y.-C., Miki H. et al. Animal models of N-Methyl-N-nitrosourea-induced mammary cancer and retinal degeneration with special emphasis on therapeutic trials // In vivo. — 2011. — № 1 (25). — P. 11–22.
 68. Wang Y., Chen X., Zhang Z. et al. Comparison of the clinical efficacy of temozolomide (TMZ) versus nimustine (ACNU)-based chemotherapy in newly diagnosed glioblastoma // Neurosurgical review. — 2014. — № 1 (37). — P. 73–78.
 69. Wilczek Z.M. Experimental intraocular penetration of dacarbazine // American journal of ophthalmology. — 1977. — № 3 (84). — P. 299–304.
 70. Woodhouse B.C., Dianova I.I., Parsons J.L., Dianov G.L. Poly(ADP-ribose) polymerase-1 modulates DNA repair capacity and prevents formation of DNA double strand breaks // DNA repair. — 2008. — № 6 (7). — P. 932–940.
 71. Xu J., Li L., Xiong J. et al. Cyclophosphamide Combined with Bone Marrow Mesenchymal Stromal Cells Protects against Bleomycin-induced Lung Fibrosis in Mice // Annals of clinical and laboratory science. — 2015. — № 3 (45). — P. 292–300.
 72. Ying W., Sevigny M.B., Chen Y., Swanson R.A. Poly(ADP-ribose) glycohydrolase mediates oxidative and excitotoxic neuronal death // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. — 2001. — № 21 (98). — P. 12227–32.
 73. Yoshizawa K., Sasaki T., Uehara N. et al. N -ethyl- N -nitrosourea induces retinal photoreceptor damage in adult rats // Journal of toxicologic pathology. — 2012. — № 1 (25). — P. 27–35.

Поступила в редакцию 28.11.2017 г.

V.A. Tronov¹, E.I. Nekrasova²

Oculo- and retinotoxicity of antitumor drugs based on alkylating agents

¹N.N. Semenov Institute of Chemical Physics
²N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics
 Moscow

The positive result of chemotherapy for cancer is an increase of the duration of remission and the life of treated patients. However against this background negative secondary effects of chemotherapy began to appear as well. These effects reduce the quality of life of treated patients. These include ophthalmic complications. The review provides clinical data on ophthalmic toxicity of 7 representatives of alkylating compounds and interferon used in chemotherapy. Much attention in the review is paid to retinotoxic effects of these drugs. The mechanism of their geno- and cytotoxic effects and also the role of participants of excision repair in this — N-alkyladenine-DNA-glycosylase and poly(ADP-ribose)-polymerase (PARP1) — are considered

Key words: chemotherapy, alkylating compounds, retinotoxicity, retinopathy, DNA repair, N-alkyladenine-DNA-glycosylase, PARP1