

(G3) опухоли. Проведение лучевой терапии в послеоперационном периоде оказалось более эффективным в плане осуществления местного

контроля, особенно в отношении больных СМТ с рецидивным заболеванием.

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ К ИНДУКЦИИ АПОПТОЗА КЛЕТОК ЛИМФОСАРКОМЫ У МЫШЕЙ И АКТИВНОСТЬЮ ЦИСТЕИНОВЫХ ПРОТЕАЗ В ТКАНИ ОПУХОЛИ

С.Я. ЖАНАЕВА, Т.В. АЛЕКСЕЕНКО, Т.А. КОРОЛЕНКО

НИИ физиологии СО РАМН, г. Новосибирск

Цистеиновые протеазы лизосом являются важными участниками неопластического роста и рассматриваются в качестве неспецифических маркеров опухолевого роста и эффективности терапии.

Целью исследования было изучение взаимосвязи между параметрами эффективности терапии лимфосаркомы мышей (LS) циклофосфамидом (ЦФ, 50 и 150 мг/кг в/б), индукцией апоптоза в клетках опухоли и активностью цистеиновых протеаз катепсинов В и L в тканях чувствительной (LS) и резистентной (RLS) к ЦФ LS.

Материал и методы. Опухоль индуцировали внутримышечной трансплантацией клеток LS или RLS. Активность катепсинов В и L в ткани опухоли определяли по методу Barrett, Kirschke. Для верификации апоптоза использовали методы определения активности каспазы-3 в ткани опухоли и фрагментации ДНК. Морфологические признаки апоптоза клеток опухоли и популяционный состав тканей LS и RLS исследовали с помощью световой и электронной микроскопии.

Результаты. Штаммы LS и RLS характеризовались различной устойчивостью к действию ЦФ: введение ЦФ мышам с LS приводило к полной ремиссии опухоли, а мышам с RLS – лишь к непродолжительной задержке роста опухоли в течение 3 суток. Согласно данным морфологического исследования и электрофореза ДНК, ремиссия опухоли LS при воздействии ЦФ

происходила преимущественно путем апоптоза, а RLS – некроза ее клеток. Активность каспазы-3 в ткани LS при введении ЦФ более чем в три раза превышала показатели контрольных животных и не изменялась у мышей с RLS. Регрессия или торможение роста LS или RLS при воздействии ЦФ сопровождалась повышением активности катепсинов В и L в ткани опухоли, причем степень увеличения активности протеаз была пропорциональна величине терапевтического эффекта ЦФ. Максимальное повышение активности ферментов было выявлено в ткани LS у мышей, получавших ЦФ в дозе 150 мг/кг, с наиболее значительным снижением массы опухоли. В опухолях с умеренными показателями торможения роста опухоли повышение активности протеаз также было умеренным, а наименьшие изменения активности протеаз были выявлены в ткани RLS при воздействии ЦФ в дозе 50 мг/кг. Введение селективного ингибитора протеаз Ер-475 снижало активность протеаз и эффективность терапии ЦФ.

Выводы. Каспаз-3 зависимый апоптоз клеток LS сопровождается значительной активацией протеолитических ферментов – катепсинов В и L в ткани опухоли пропорционально показателям эффективности лечения ЦФ. Источником увеличения активности протеаз в ткани опухоли, вероятно, являются как опухолевые клетки, так и макрофаги и др. лейкоциты, инфильтрирующие опухоли, находящиеся в состоянии апоптоза или некроза.