

ИНДУКЦИЯ АПОПТОЗА КАК УСЛОВИЕ РАДИКАЛИЗАЦИИ ХИМИОТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ

В.И. Каледин, В.П. Николин, Н.А. Попова

Федеральный исследова-
тельский центр Институт
цитологии и генетики
Сибирского отделения
Российской академии
наук, Новосибирск, Россия

© В.И. Каледин,
В.П. Николин,
Н.А. Попова, 2018
e-mail: nelly@bionet.nsc.ru

При лекарственном лечении злокачественных опухолей доминирующей в настоящее время является полихимиотерапия. Решающим аргументом в ее пользу считается возможность суммации терапевтического действия использованных препаратов на опухоль при рассредоточении их токсических эффектов по разным тканям организма. В клинической практике отработаны комбинации препаратов для воздействия на те или иные типы опухолей, благодаря чему за последние два десятилетия лекарственная терапия опухолей увенчалась значительными успехами. Так, при гемобластозах ремиссию в настоящее время удается получить у до 90 % больных, при том, что пятилетняя безрецидивная выживаемость и число переживших 10 и более лет достигает в различных центрах до 70 % (Лосева и др., 2005). Однако на фоне хорошей общей статистики обычно имеются выпадающие случаи – от радикального излечения до полной его неэффективности. Причиной этого, наряду с особенностями организма опухоленосителя (активности ферментов метаболизма тех или иных препаратов, их экскреции и т. п.), не позволяющими проявиться преимуществам полихимиотерапии, могут быть и особенно сами опухоли.

Одной из таких особенностей является способность отвечать на действие определенных препаратов запрограммированной клеточной смертью, главным образом апоптозом. При наличии апоптогенного препарата в химиотерапевтической комбинации именно на таких опухолях возможно дости-

жение радикального излечения. Однако недостаточно высокая его доза обычно применяемая в комбинации веществ, не позволяет полностью проявиться эффекту. Более того, в специальных работах было показано, что сопутствующие апоптогену компоненты могут ухудшать результат полихимиотерапии опухоли, подавляя апоптоз и усиливая общетоксические эффекты (Николин и др., 2002; Herr et al., 2003).

В нашей лаборатории был получен переносимый штамм лимфоидной опухоли мышей (опухоль LS), на которой проводилось цитогенетическое изучение лейкозогенеза у мышей (Роничевская, Зверева, 1991). Два десятилетия назад опухоль была использована для изучения гепатопротекторного действия энтеросгеля при проведении полихимиотерапии комбинацией препаратов АСОР (адриамицин, циклофосфамид, винкристин, преднизолон) (Каледин и др., 2000). Оказалось, что после одного курса терапии у всех животных была получена полная ремиссия. Исследуя этот результат более подробно, мы обнаружили, что ремиссию вызывают только те комбинации препаратов, в которых присутствует циклофосфамид, и что один циклофосфамид в дозе, в которой он присутствует в комбинации, полностью воспроизводит эффект всей комбинации (табл. 1).

Вызванная терапией ремиссия продержалась в течение двух недель, после чего у животных стали появляться рецидивы опухоли. После лечения полной комбинацией АСОР рецидивы в течение следующих двух недель возникли у всех 100 % подопытных

Таблица 1. Регрессия опухоли LS у мышей после полихимиотерапии полной композицией ACOP и при исключении одного из ее компонентов

Группа и тип воздействия	Число мышей с опухолью через 6 дней после воздействия (в каждой группе было взято по 6 мышей)	Средняя масса опухолей (г) через 6 дней после воздействия
Контроль	6	3.5 ± 0.4
Полная смесь (ACOP)	0	0
Смесь без адриамицина	0	0
Смесь без винкристина	0	0
Смесь без преднизолона	0	0
Смесь без циклофосфамида	6	3.2 ± 0.2
Только циклофосфамид	0	0

ACOP – расшифровка и дозы: А – адриамицин, 4 мг/кг; С – циклофосфамид, 50 мг/кг; О – онковин (винкристин) 0,1 мг/кг; Р – преднизолон, 5 мг/кг.

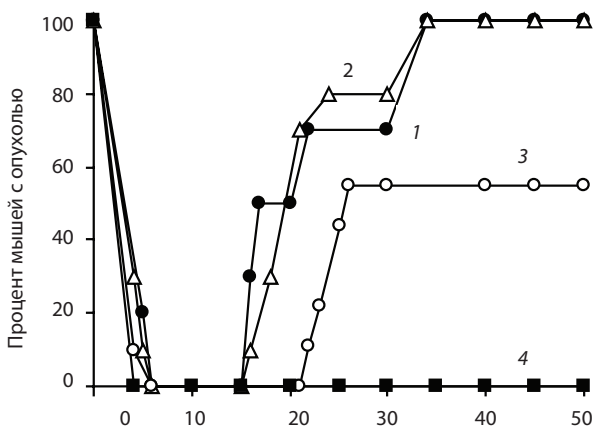


Рис. 1. Динамика регрессии и рецидивирования внутримышечных трансплантатов опухоли LS у мышей после однократного введения им полихимиотерапевтической композиции ACOP (1) или только циклофосфамида в дозах 50 мг/кг (2), 100 мг/кг (3) и 150 мг/кг (4). В каждой группе по 9 – 10 животных (Каледин и др., 2000).

животных. Также у всех появились они у мышей, получавших только циклофосфамид в дозе 50 мг/кг, в какой он обычно присутствует в полихимиотерапевтической композиции. В отличие от этого, после двойной дозы (100 мг/

Таблица 2. Влияние паклитакселя и циклофосфамида при их однократном раздельном применении на рост опухоли LS у самцов мышей линии CBA

Время после воздействия, сутки	Объем опухолей в см ³ (M ± m) в разные сроки после воздействия	
	Паклитакселем	Циклофосфамидом
0	1.4 ± 0.2	1.2 ± 0.2
1	1.3 ± 0.2	2.0 ± 0.1**
2	1.4 ± 0.2	0.8 ± 0.1*
4	3.5 ± 0.9*	0

Примечание. *p < 0,05; **p < 0,01 по сравнению с 0 сут. В каждой группе по 5 животных.

кг) циклофосфамида рецидивы возникли лишь у половины мышей, а после тройной (150 мг/кг) дозы не появились вообще (рис. 1).

Наблюдая за ходом регрессии опухолей после действия циклофосфамида, мы не обнаружили каких-либо признаков распада ткани опухоли с изъязвлением кожных покровов над ней. При морфологическом исследовании срезов опухолей в разные сроки после лечения отмечалось уплотнение и фрагментация хроматина, в результате чего клеточные ядра уменьшались в объеме и распадались на части, что характерно для апоптотической гибели клеток (рис. 2)

ДНК, выделенная из опухоли после воздействия циклофосфамидом, при электрофоре в геле также образовывала типичную для апоптоза «лестничную» картину (рис. 3). Все это свидетельствовало в пользу того, что регрессия опухоли в наших экспериментах реализуется через вызываемую препаратом апоптотическую гибель опухолевых клеток. Дополнительно к этому мы обнаружили, что имеющийся у нас перевиваемый штамм другой опухоли (L1210/1), также проявляет высокую чувствительность к апоптогенному действию циклофосфамида. Если в контроле перевитая в мышцы бедра опухоль прогрессивно росла и через месяц, достигнув в объеме более 7 см³, привела животных к гибели, то в опыте уже через сутки после введения циклофосфамида она начала уменьшаться и в течение 9 дней регрессировала у всех 5 животных, после чего ни одного случая развития рецидивов у них не было отмечено в течение 5 месяцев наблюдения.

В литературе описаны десятки перевиваемых опухолей мышей и клеточных культур опухолей человека, чувствительных к индукции апоптоза теми или иными противоопухолевыми препаратами: циклофосфамидом и его алкилирующими аналогами сарколизином и сарколизин-содержащим трипептидом MF13, доксорубицином, окса-

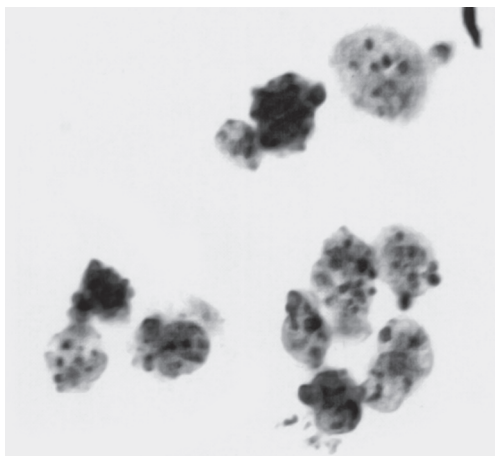


Рис. 2. Асцитные клетки опухоли LS в состоянии апоптоза после воздействия циклофосфамидом.

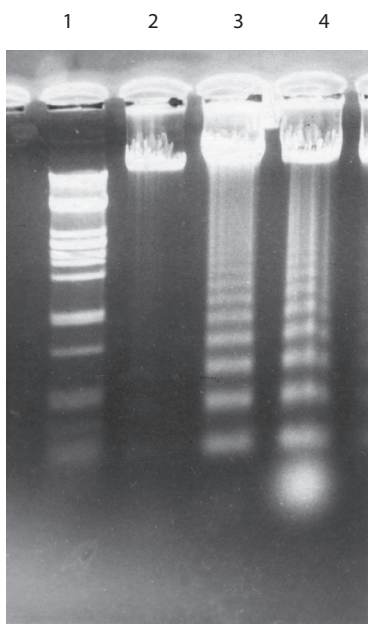


Рис. 3. Электрофоретический анализ ДНК клеток опухоли LS от контрольных (дорожка 2) и получавших циклофосфамид в дозе 50 мг/кг (дорожки 3 и 4) мышей-опухоленосителей. Дорожка 1 – ДНК фага лямбда после рестрикции нуклеазой Pst 1 (Каледин и др., 2000).

липлатиной (Roboz et al., 1997; Vacchelli et al., 2012), а также полученным в Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН новым рекомбинантным полипептидом Лактаптин (Koval et al., 2012; Каледин и др., 2017). Более того, зарегистрированы множественные случаи полной регрессии опухолей человека (лимфомы Беркита) после острого введения циклофосфамида или сарколизина, в то время как сочетанное воздействие на эти опухоли другими препаратами обычно бывает малоэффек-

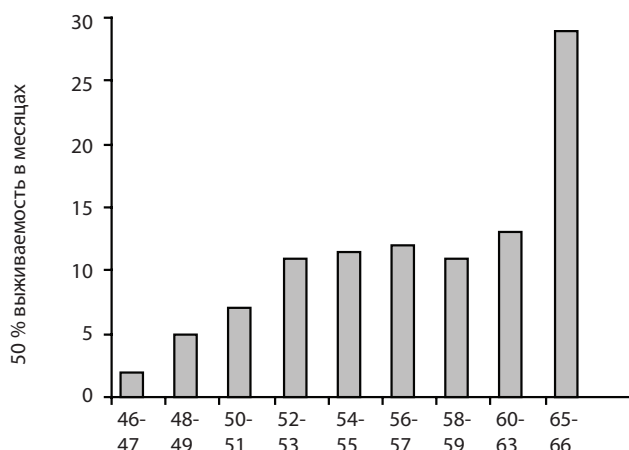


Рис. 4. Длительность безрецидивного выживания больных острой лимфоцитарной лейкемией после проведенного лечения в период с 1946 по 1966 г.г. (Zubord, 1967).

тивно (Clifford et al., 1967). Мы не селектировали опухоли LS и L1210/1 на высокую чувствительность к индукции апоптоза; это свойство, присущее им, очевидно, изначально, было в обоих случаях обнаружено случайно. Следовательно, данные опухоли не являются некими искусственными созданиями и поэтому могут рассматриваться как свидетельство того, что подобные им высокочувствительные к индукции апоптоза опухоли встречаются и у человека. В пользу этого предположения свидетельствуют статистические данные об эффективности лечения острой лимфатической лейкемии в США, которая резко возросла с внедрением в клиническую практику незадолго перед тем созданных сарколизина и циклофосфамида (см. рис. 4).

Выявление таких опухолей до начала лечения позволило бы лечить их не статистически отработанной комбинацией химиопрепаратов, а именно тем (или теми) препаратами, к которым они проявляет высокую индивидуальную чувствительность. Приведем в качестве примера результаты лечения двух экспериментальных опухолей мышей, из которых одна (LS) чувствительна к апоптогенному действию циклофосфамида, а другая (RLS) в значительной степени устойчива к нему (Каледин и др., 2015). Для простоты мы редуцировали полихимиотерапевтическую комбинацию до двух компонентов, а именно циклофосфамида и относительно нового высокоактивного противоопухолевого препарата паклитаксела. В табл. 2 представлены сравнительные данные о влиянии каждого из них на рост опухоли LS у мышей. Оба препарата были взяты в одной и той же дозе 30 мг/кг массы тела животных.

Видно, что паклитаксел лишь временно затормаживает рост опухоли, тогда как циклофосфамид вызывает ее полную регрессию. Учитывая полученный результат, при

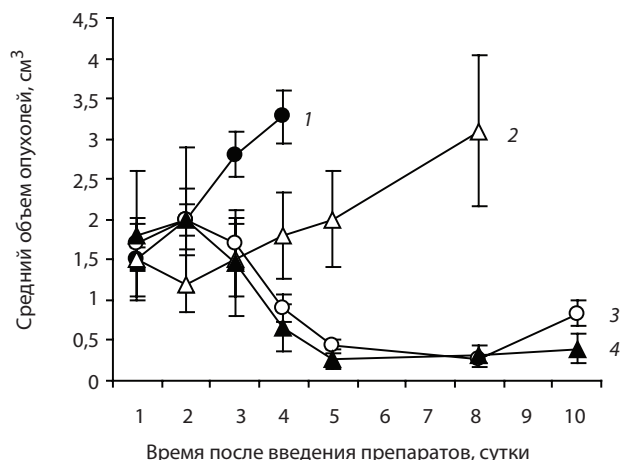


Рис. 5. Динамика роста внутримышечных трансплантатов опухоли LS у мышей после воздействия паклитакселем (2), циклофосфамидом (3) или циклофосфамидом + паклитакселем (4). 1 – контроль без воздействия (Каледин и др., 2015).

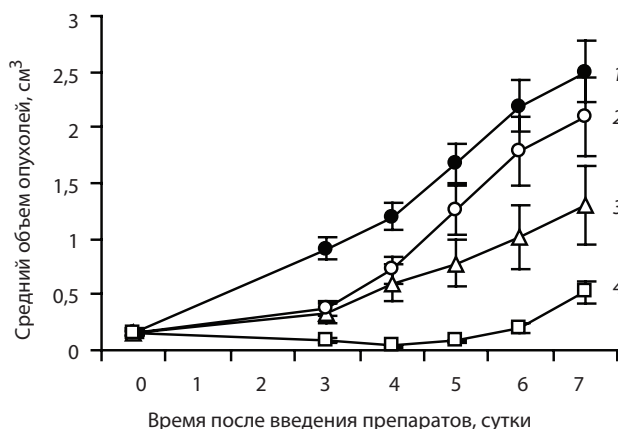


Рис. 6. Динамика роста внутримышечных трансплантатов опухоли RLS у мышей после воздействия циклофосфамидом (2), паклитакселем (3) или циклофосфамидом + паклитакселем (4). 1 – контроль без воздействия (Каледин и др., 2015).

оценке совместного влияния данных препаратов на рост опухоли мы вдвое снизили дозу циклофосфамида и взяли соответствующие контрольные группы мышей с монотерапией тем и другим препаратами. Результаты представлены на рис. 5.

Видно, что в течение суток после введения паклитаксела рост опухоли несколько замедлялся, но в дальнейшем возобновился (кривая 2). После введения циклофосфамида рост опухоли со 2 по 5 сутки снижался, после чего стабилизировался на минимальном уровне. В группе мышей, получавших циклофосфамид в сочетании с паклитакселем, динамика роста (и регрессии) опухолей полностью повторяла таковую у мышей, получавших только циклофосфамид. Однако при этом 33 % животных погибли до конца эксперимента.

Сочетание препаратов в этом случае оказалось, следовательно, не только не полезным, но и вредным. В отличие от этого, сочетание их при воздействии на нечувствительную к индукции апоптоза опухоль RLS, приводит к суммации их терапевтических эффектов (рис. 6), что оправдывает совместное применение этих препаратов.

На рис. 7 приведена фотография одного из пораженных лимфомой Беркита детей до (слева) и после интенсивной монотерапии сарколизином (Clifford et al., 1976). Видно, что изуродованные опухолью нормальные ткани лица не пострадали от действия препарата, избирательно элиминировавшего инфильтрирующую их массу опухоли. Так же избирательно резорбировались клетки опухоли LS из мышечной ткани бедра (места трансплантации) у мышей после воздействия циклофосфамидом и в наших экспериментах (рис. 8).



Рис. 7. Слева: 5-летний мальчик (пациент № 252) с лимфомой Беркита; справа – он же после интенсивной терапии мелфаланом (4 дня по 10 мг/кг р. о.) (Clifford et al., 1967).

Трудно себе представить, чтобы, действуя генотоксически, препарат повреждал ДНК только в опухолевых клетках и не повреждал в нормальных. Это с очевидностью свидетельствует о наличии в механизме его действия негенотоксического компонента, чувствительность к которому определяется особым эпигенетическим состоянием клеток: конститутивным – в опухолях и приуроченным к каким-то временным или местным условиям – в нормальных клетках организма. Последнее имеет место в волосяных фолликулах, клетки которых элиминируются при химиотерапии циклофосфамидом как у человека, так и у животных – овец, мышей (см. рис. 9 алопеция).

Экспериментальное изучение показало, что вызывают алопецию не высокоактивные алкилирующие метаболиты циклофосфамида фосфорамид-мустанд и акролеин (Struck et al., 1974), а какое-то циклическое производное

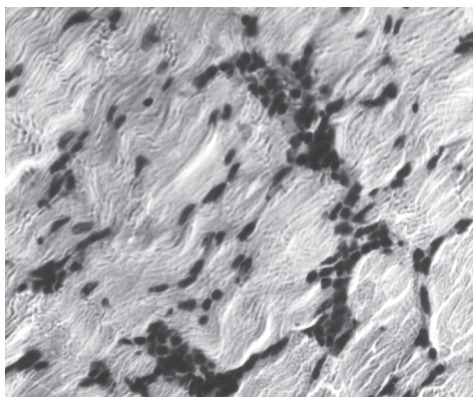
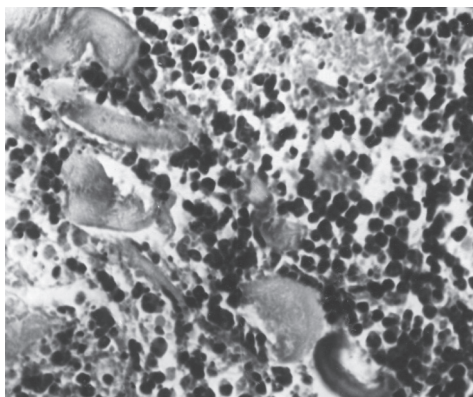


Рис. 8. Внутримышечные трансплантаты лимфосаркомы LS у мышей линии СВА. Вверху – узел опухоли контрольной мыши без лечения; внизу – сохранившаяся мышечная ткань бедра после вызванной циклофосфамидом резорбции опухоли (Каледин и др., 2000).

из его пока не идентифицированных метаболитов (Feil, Lamoureux, 1974). Обладая слабой алкилирующей способностью, большинством исследователей оно не рассматривается как возможный противоопухолевой метаболит циклофосфамида. Между тем не исключено, что, имея стерическое сродство к каким-то про- или анти-апоптотическим клеточным молекулам, такой метаболит избирательно взаимодействует с ними, в результате чего они алкилируются даже в большей степени, чем под влиянием более активных, но неизбирательно действующих акролеина и фосфорамидного иприта (Каледин и др., 2003). Алкилирование этих белков и может приводить к индукции апоптоза или снятию его блока, результатом чего и будет ярко выраженный противоопухолевый эффект препарата. На некоторых моделях (в отдельных случаях) терапевтическое действие циклофосфамид оказывает в дозах, в десятки раз меньших его токсических доз. Идентифицировать этот метаболит чрезвычайно важно, так как на его основе можно было бы создать практически негеноотоксическое противоопухолевое лекарственное средство.



Рис. 9. Облысение тела у подсосных мышей после воздействия циклофосфамидом.

Что касается практической онкологии, то нам представляется, что она должна в большей мере использовать тот факт, что некоторые опухоли отвечают на действие тех или иных химиопрепаратов индукцией апоптоза. В онкогематологии принятые в настоящее время стандарты лечения дают наиболее значительные результаты – при полихимиотерапии лимфогранулематоза комбинацией ABVD (адриамицин + блеомицин + винбластин + дакарбазин), считающейся в России золотым стандартом, пятилетняя безрецидивная выживаемость и число переживших 10 лет составляют 65–70 % (Демина, Махова, 2001; цит. по Лосева и др., 2005). Разработанная на западе усиленная комбинация BEACOPP (блеомицин+ этопозид+доксорубицин+ циклофосфамид + винкристин + прокарбазин + преднизолон) при 6-курсовом применении позволяет повысить эти показатели до 84 %, а при 8-курсовом – до 85.4 %. Однако общая продолжительность жизни пациентов в последнем случае обычно меньше, чем в первом, причиной чего является более частое развитие у них миелодиспластического синдрома (2.7 % против 0.3 % при 6 курсах) и вторичных опухолей (1.8 % против 0.7 %), а также других неблагоприятных последствий терапии (2.1 % против 0.8 %) (Engert et al., 2009). При этом у подавляющего большинства пациентов развивается полиорганная патология, в основе которой лежит системный дистрофический процесс с регенераторной недостаточностью тканей и развитием атрофии, тяжесть которой определяется интенсивностью предшествовавшей терапии. В результате «излеченные от опухоли больные становятся пациентами кардиолога, гастроэнтеролога, эндокринолога, невропатолога, гинеколога и других специалистов» (Лосева и др., 2005). Приходится признать, что, воздействуя на всех больных многократно стандартной полихимиотерапевтической композицией, клиницисты, с одной стороны, недолеживают тех пациентов, у которых опухоли чувствительны

к индукции апоптоза, но не могут регрессировать из-за отсутствия или недостаточного количества апоптогенного препарата в композиции, а с другой, отравляют их (как и всех пациентов), интенсивно подавляя регенераторные резервы их организма.

Действительно, имитировав 3 курса высокодозной химиотерапии на безопухолевых интактных мышах, мы показали, что после первого курса они, судя по массе тела, полностью восстановились, после второго – восстановились частично, а после третьего – все погибли с признаками крайнего истощения (Каледин и др., 2008). Поэтому мы обратились с призывом к ответственным деятелям науки и практической медицины пересмотреть принятые стандарты лечения онкологических больных, и вместо унифицированной полихимиотерапии перейти к их индивидуализированному лечению. Для этого предлагалось тестировать опухоли вновь поступивших пациентов на чувствительность к апоптогенному (и вообще противоопухолевому) действию основных компонентов предполагаемой химиотерапевтической композиции и лечить их индивидуализированно в соответствии с результатами тестирования (Каледин и др., 2006).

Мы полагаем, что тестирование можно было бы проводить на полученных из биоптатов опухолей переживающих клеточных культурах с регистрацией результатов под микроскопом или на проточном цитометре. Люди, которым «достались» опухоли, способные к тотальному апоптозу, должны иметь право этой их особенностью воспользоваться (Каледин и др., 2003). Технически проведение такого тестирования не представляет каких-либо трудностей, а в коммерческом отношении не идет ни в какое сравнение с рекламируемой в настоящее время так называемой 4P (предсказательной, предупредительной и т. д.) персонализированной медициной, основывающейся на полногеномном молекулярно-генетическом изучении индивидуальных опухолей. Если говорить честно, то в общем случае это неосуществимо экономически по причине нашей чрезвычайной множественности – 7 миллиардов человек. Однако, даже в случае избранных персон предсказательность – а следовательно, и предупредительность – развития у них опухолей практически не гарантируется потому, что мутации генов не предсказывают достаточно хорошо клинические следствия (Свердлов, 2014). И реально остается лишь последнее «Р» – привлечение пациентов к участию в диагностике и лечении опухолей, которое на практике сводится к финансированию ими молекулярно-генетических исследований рака в рамках мифа о системной биологии и персонализированной медицине. Как члены клинико-генетического сообщества исследователи заявляют, что «их коллективной ответственностью является указать на то,

что полногеномное секвенирование имеет ограничения в способности улучшить здравоохранение» (Vogelstein et al., 2012). Сказав это для очистки совести, ученые все более активно участвуют в наращивании вклада в расходы на ведение онкологических больных – в Европейском сообществе они составляют более 50 миллиардов евро в год, причем половина из них приходится на лекарства. Не в последнюю очередь это связано с установкой фармацевтических компаний продать «как можно большее количество лекарств как можно большему количеству людей» (Nature Biotechnology, 2012). Если учесть, что, по имеющимся оценкам, 90 % используемых лекарств действуют только на 40 % индивидуумов, становится ясно, какие средства тратятся не только впустую, т. е. на неэффективное лечение, но и во вред здоровью множества пациентов при их стандартной многокурсовой полихимиотерапии (Лосева и др., 2005). Персонализированная (или индивидуализированная) медицина, нереальная в абсолюте, становится в значительной степени реальной, если удастся стратифицировать сложные болезни на дискретные субтипы для правильного подбора для них лекарств (Hood, Flores, 2012). Одним из наиболее успешных примеров такой стратификации на молекулярном уровне являются выделение HER-2-позитивных опухолей молочных желез человека. Этот рецептор доступен для воздействия антителами, так как экспрессируется на поверхности клеток, причем у 10–25 % пациентов в большом количестве. Гуманизированные моноклональные антитела к нему под названием Герцептин дают объективный эффект у 20–30 % HER-2 – позитивных пациентов. Хотя непонятно, почему положительный результат достигается при этом лечении лишь у 10 % больных, да и держится он только в пределах года после начала лечения (Жуков, Тюляндин, 2008).

Именно такой стратификацией мы и предлагаем заняться в практической медицине, используя в качестве объединяющего свойства способность опухолевых клеток к апоптотической гибели при действии конкретного противоопухолевого препарата

Благодарности

Работа выполнена по бюджетному проекту № 0324-2018-001.

Список литературы

- Жуков Н.В., Тюляндин С.А. Целевая терапия в лечении солидных опухолей: Практика противоречит теории. Биохимия. 2008;73:751-768.
- Каледин В.И., Николин В.П., Агеева Т.А., Тимофеева О.А., Филипенко М.Л., Морозкова Т.С., Попова Н.А., Баймак Т.Ю. Циклофосфамид-индуцированный апоптоз клеток мышинной лимфосаркомы в условиях *in vivo*. Вопросы онкологии. 2000;46:588-593.

- Каледин В.И., Николин В.П., Галямова М.Р., Васильева Е.Д., Баймак Т.Ю., Попова Н.А. Высокая апоптогенная и противоопухолевая активность продуктов биологической, но не химической активации циклофосфамида. Доклады РАН. 2002;389:705-708.
- Каледин В.И., Николин В.П., Баймак Т.Ю., Галямова М.Р., Попова Н.А., Андреева Е.М. Влияние фенobarбитала на противоопухолевый эффект циклофосфана в зависимости от типа вызываемой им гибели опухолевых клеток. Бюллетень эксперим. биологии. 2003;135:334-338.
- Каледин В.И., Коваль О.А., Кулигина Е.В., Лушникова Е.Л., Николин В.П., Попова Н.А., Пышная И.А., Рихтер В.А. Противометастатическая активность липосомальной формы рекомбинантного лактапина. Бюллетень эксперим. биологии. 2017;164:734-738.
- Каледин В.И., Николин В.П., Попова Н.А. Цианамид увеличивает противоопухолевое действие циклофосфамида сильнее, чем общетоксическое. Доклады академии наук. 2008;420:568-570.
- Каледин В.И., Николин В.П., Попова Н.А., Пышная И.А., Богданова Л.А., Морозкова Т.С. Влияние паклитаксела на противоопухолевое действие циклофосфана на модели двух перевиваемых опухолей мышей. Бюлл. экспер. биол. мед. 2015;160:93-95.
- Каледин В.И., Попова Н.А., Андреева Е.М. Изучение эффективности моно- и полихимиотерапии на модели перевиваемой мышинной лимфосаркомы, нечувствительной к индукции апоптоза. Вопросы онкологии. 2006;52:70-73.
- Лосева М.И., Поспелова Т.И., Солдатова Т.С., Агеева Т.А., Бондарь И.А., Гавалова Р.Ф., Зенкова Е.В., Пуртова Л.А. Отдаленные последствия противоопухолевой терапии гемобластозов. Под ред. М.И. Лосева. «Арт-Авеню», Новосибирск. 2005;364.
- Николин В.П., Каледин В.И., Баймак Т.Ю., Галямова М.Р., Попова Н.А., Войцкий В.В. Апоптоз-индуцирующая и противоопухолевая эффективность циклофосфана, платина и адриамицина при их раздельном применении и в комбинации у мышей с лимфосаркомой LS. Вопросы онкологии. 2002;48:211-215.
- Роничевская Г.М., Зверева Л.Н. Цитогенетическое изучение клеток индуцированной МНМ лимфосаркомы в ряде генераций у мышей СВА. Сибирский биологический журнал. 1991;2:72.
- Свердлов Е.Д. Системная биология и персонализированная медицина: быть или не быть? Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2014;100:505-541.
- Clifford P., Singh S., Stjernsward J., Klein G. Long-term survival of patients with Burkitt's lymphoma: an assessment of treatment and other factors which may relate to survival. Cancer Res. 1967;27:2578-2615.
- Editorial. What happened to personalized medicine? Nat. Biotechnol. 2012;30:1.
- Engert A., Diehl V., Franklin J., Lohri A., Dörken B., Ludwig W.D., Koch P., Hänel M., Pfreundschuh M., Wilhelm M., Trümper L., Aulitzky W.E., Bentz M., Rummel M., Sezer O., Müller-Hermelink H.K., Hasenclever D., Löffler M. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. J. Clin. Oncol. 2009;27:4548-4554.
- Engert A. [http://www.ascopost.com/issues/november-15-2012/Who should receive first-line BEACOPP therapy for Hodgkin lymphoma? TAP 2012, volume 3, issue 17](http://www.ascopost.com/issues/november-15-2012/Who%20should%20receive%20first-line%20BEACOPP%20therapy%20for%20Hodgkin%20lymphoma%20TAP%202012,%20volume%203,%20issue%2017).
- Feil V.J., Lamoureux C.H. Alopecia activity of cyclophosphamide metabolites and related compounds in sheep. Cancer Res. 1974;34:2596-2598.
- Herr I., Ucur E., Herzer K., Okouoyo S., Ridder R., Krammer P.H., Doeberitz M.K., Debatin K.-M. Glucocorticoid cotreatment induces apoptosis resistance toward cancer therapy in carcinomas. Cancer Res. 2003;63:3112-3120.
- Hood L., Flores M. A personal view on systems medicine and the emergence of proactive P4 medicine: predictive, preventive, personalized and participatory. Nat. Biotechnol. 2012;29:613-624.
- Koval O.A., Fomin A.S., Kaledin V.I., Semenov D.V., Potapenko M.O., Kuligina E.V., Nikolin V.P., Nikitenko E.V., Richter V.A. A novel pro-apoptotic effector lactaptin inhibits tumor growth in mice models. Biochimie. 2012;94:2467-2474.
- Roboz J., Jiang J., Holland J.F., Bekesi J. G. Selective tumor apoptosis by MF13, 1-Prolyl-1-m-[bis(chloroethyl)amino]-phenylalanyl-L-norvaline ethyl ester, a new sarcocollin containing tripeptide. Cancer Res. 1997;57:4795-4802.
- Struck R.F., Kirk M.C., Witt M.H., Laster W.R. Isolation and mass spectral identification of blood metabolites of cyclophosphamide: evidence for phosphoramidate mustard as the biologically active metabolite. Biomedical Mass Spectrometry. 1975;2:46-52.
- Vacchelli E., Galuzzi L., Fridman W.H., Galon J., Sautès-Fridman C., Tartour E., Vogelstein J., Zitvogel L., Kroemer G. Chemotherapy with immunogenic cell death inducers. Oncoimmunology. 2012;2:170-188.
- Zubrod C.G. Treatment of the acute leukemia. Cancer Res. 1967;27:2557-2560.

HOW TO CITE THIS ARTICLE:

Kaledin V.I., Nikolin V.P., Popova N.A. Induction of apoptosis as a possible mean for radicalization of cancer chemotherapy. Pisma v Vavilovskii Zhurnal. 2018. <http://pismavavilov.ru/download/reviews/appx1.pdf>

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:

Каледин В.И., Николин В.П., Попова Н.А. Индукция апоптоза как условие радикализации химиотерапии опухолей. Письма в Вавиловский журнал. 2018. <http://pismavavilov.ru/download/reviews/appx1.pdf>

Публикуется в авторской редакции.

Опубликовано онлайн 21.06.18 г.