

**Влияние сердечных гликозидов на действие противоопухолевых препаратов**

**Слободкина Екатерина Александровна**

*Студент (специалист)*

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет  
фундаментальной медицины, Москва, Россия

*E-mail: kslobodkina@mail.ru*

Действуя на клетку, сердечные гликозиды (СГ) типа убаина и дигоксина, ингибируют  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазу и при этом влияют не только на ионный гомеостаз, но и активируют внутриклеточные сигнальные системы, затрагивающие изменения клеточного метаболизма, процессы роста, миграции клеток, а также клеточную гибель. СГ известны как кардиотонические средства, обладающие положительным инотропным эффектом и применяемые для лечения заболеваний сердца, например хронической сердечной недостаточности. Клинические наблюдения последнего времени показали, что среди пациентов, принимавших СГ для лечения сердечных заболеваний, риск развития рака был существенно ниже, чем у пациентов, не получавших данные препараты. Появилась перспектива использования сердечных гликозидов в качестве противоопухолевых препаратов. Большой интерес представляет использование СГ в комбинации со стандартными противоопухолевыми препаратами с целью усиления терапевтического эффекта и снижения их токсичности. В данной работе мы изучали влияние и механизмы воздействия сердечных гликозидов (на примере убаина и дигоксина) на противоопухолевую активность таких химиотерапевтических препаратов как цисплатин и этопозид.

Работа проводилась на клетках колоректального рака НСТ116. Основные используемые методы: проточная цитометрия, оценка каспазной активности, вестерн-блот анализ.

С помощью различных методов оценки гибели клеток, включая проточную цитометрию и оценку каспазной активности, обнаружено, что дигоксин усиливает цитотоксичность этопозида, в то время как противоопухолевая активность цисплатина, при использовании его совместно с дигоксином, уменьшается. Эти данные были подтверждены оценками содержания цитохрома *c* в цитоплазматической и мембранной фракциях клеток и уровня расщепления белка PARP, которые проводили методом вестерн-блоттинга с использованием специфических антител. Известно, что выход цитохрома *c* в цитоплазму из митохондрий является событием, необратимо запускающим каскад апоптоза, в то же время PARP является субстратом для каспазы-3 и -7, и его расщепление является одним из характерных маркеров апоптоза. Мы показали, что при действии противоопухолевых препаратов (цисплатина и этопозида), а так же дигоксина в комбинации с этими препаратами наблюдается увеличение выхода цитохрома *c* и увеличение уровня расщепленной формы PARP. Причем, в пробах, полученных из клеток, обработанных этопозидом совместно с дигоксином, наблюдается увеличение содержания цитохрома *c* в цитоплазматической фракции и повышение уровня расщепленной формы PARP по сравнению с клетками, обработанных только этопозидом. Для клеток, обработанных цисплатином в комбинации с СГ, напротив, наблюдается уменьшение содержания цитохрома *c* и расщепленной формы PARP по сравнению с клетками, обработанных только цисплатином.

Таким образом, полученные данные говорят о влиянии сердечных гликозидов на цитотоксическую активность противоопухолевых препаратов, причем в зависимости от используемого препарата, совместное действие с СГ может приводить как к ослаблению, так и к усилению гибели опухолевых клеток.