

# **Новые подходы к разработке эффективных комбинаций химиотерапевтических агентов для лечения рака молочной железы**

Моллаева М.Р., Яббаров Н.Г., Сокол М.Б., Чиркина М.В.,  
Никольская Е.Д.

e-mail: [mollaevamariia@gmail.com](mailto:mollaevamariia@gmail.com)

# Комбинационная терапия рака молочной железы

- ▶ В 2020 г в России было зарегистрировано 65 тыс. новых случаев рака молочной железы, что составило 21.2% от всех диагностированных злокачественных новообразований;
- ▶ HER2-позитивный рак молочной железы является одним из молекулярных подтипов опухоли молочной железы, который имеет плохой прогноз и требует особых методов лечения;
- ▶ Комбинационная терапия в лечении опухолевых заболеваний имеет значительные преимущества за счет снижения доз вводимых препаратов, побочных эффектов и лекарственной устойчивости;
- ▶ Комбинации вориноста и доксорубина ранее уже продемонстрировали эффективность в отношении широкого ряда других злокачественных новообразований, поэтому комбинация данных препаратов представляется перспективной для лечения HER2-позитивного рака молочной железы.

Morozov D.A., Kolyadina I.V., Poddubnaya I.V., Ganshina I.P., Khokhlova S.V., Kometova V.V., Rodionov V.V. Clinical and morphological aspects of neoadjuvant chemotherapy efficacy in patients with aggressive luminal HER2-negative breast cancer. Tumors of the female reproductive system. 2021;17(4):38-47.

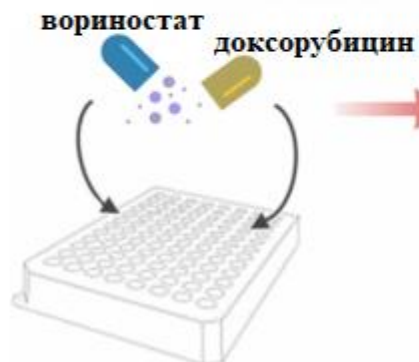
Lee S.J., Hwang S.O., Noh E.J., Kim D.U., Nam M., Kim J.H., et al. Transactivation of bad by vorinostat-induced acetylated p53 enhances doxorubicin-induced cytotoxicity in cervical cancer cells. Experimental & molecular medicine. 2014;46(2):e76-e76.

# Математические модели для определения синергизма комбинаций препаратов

Определение индекса синергизма комбинации доксорубина и вориностата с помощью моделей HSA, Bliss, ZIP, Loewe позволяет выявить соотношения препарата, обладающие наибольшим синергизмом и максимальной эффективностью в отношении HER2-позитивного рака молочной железы (клетки линии HCC-1954, карцинома молочной железы человека).

IC50 - концентрации доксорубина и вориностата, при которых наблюдалась гибель 50% клеток HCC-1954

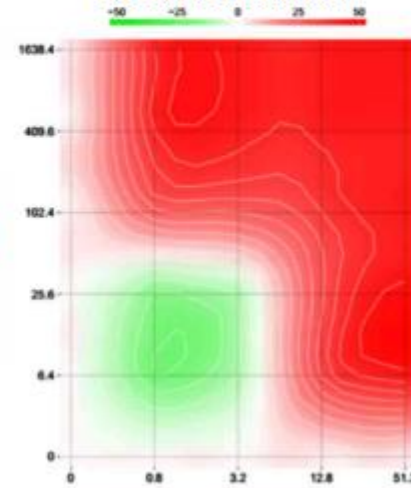
**оценка IC50 и  
выживаемости клеток в  
условиях действия  
комбинации**



**анализ  
результатов в  
программе  
SynergyFinder**

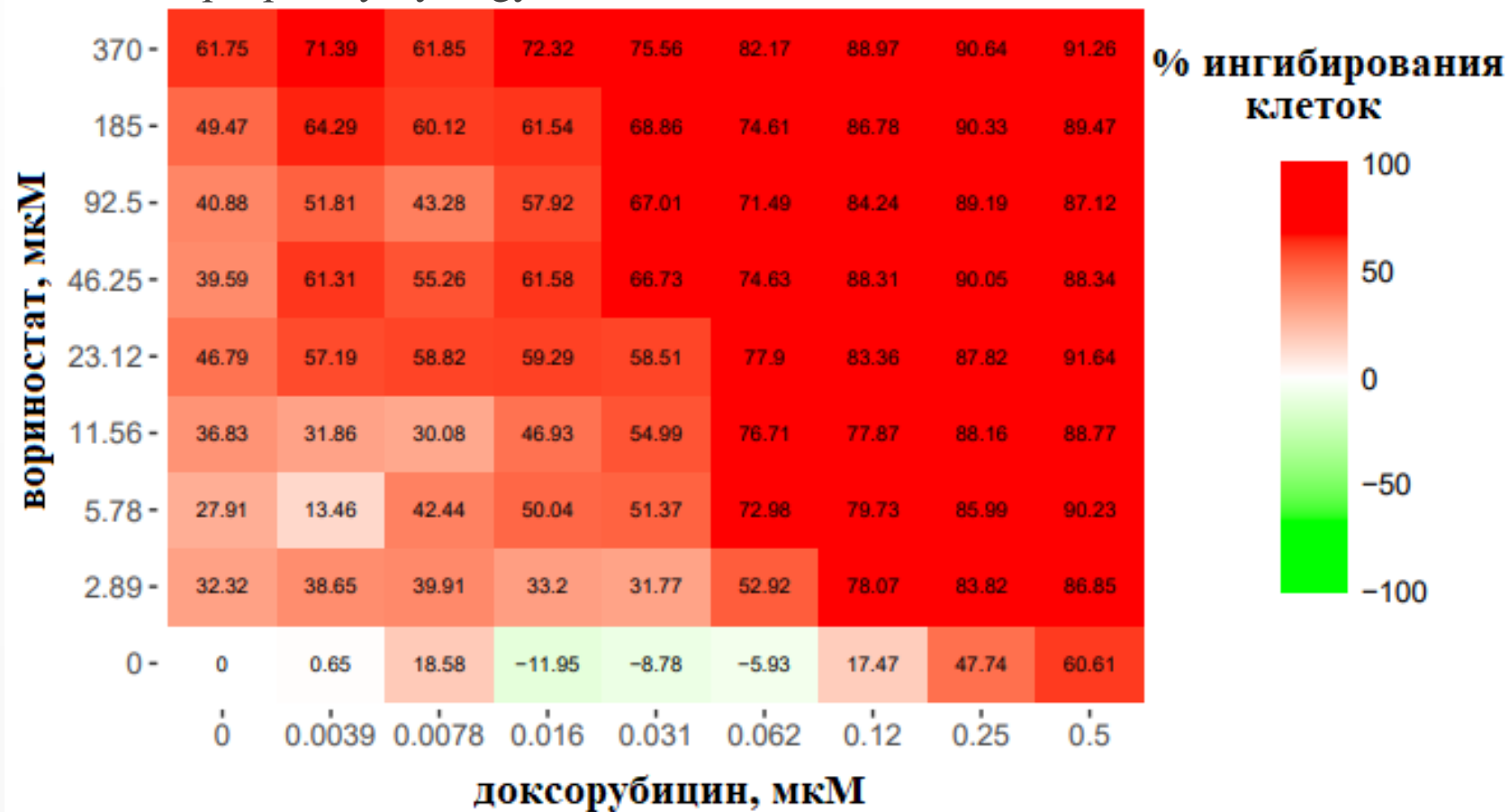


**оценка индекса  
синергизма  
комбинации и расчет  
соотношений**



# Определение синергизма комбинации доксорубицина и вориноста

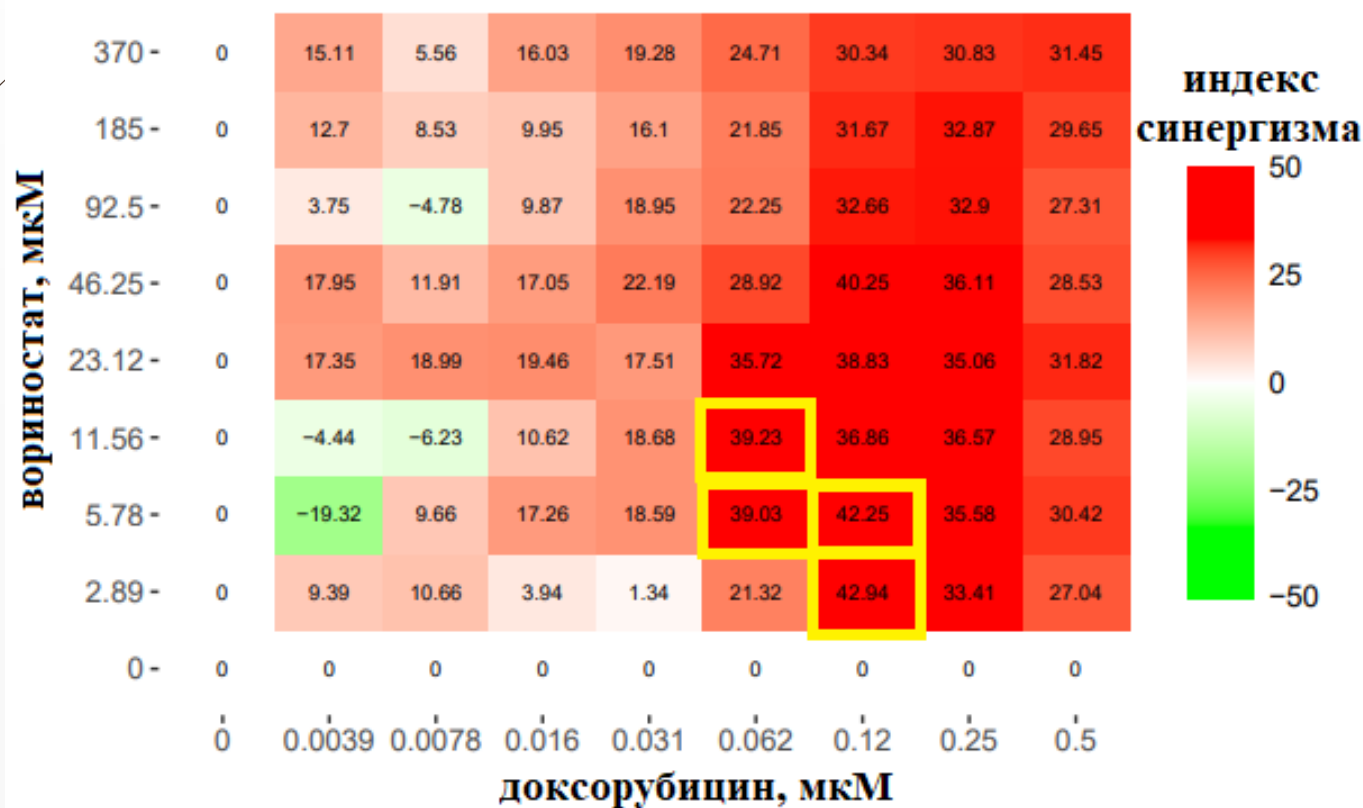
- На основе значений IC50 для (0.5 мкМ для доксорубицина и 370 мкМ для вориноста) строили матрицу для определения индекса синергизма и вносили данные в программу SynergyFinder.



# Определение синергизма комбинации доксорубицина и вориностата

- На основе наибольших индексов синергизма, взятых из каждой модели синергизма (HSA, Bliss, ZIP, Loewe) были выбраны концентрации вориностата и доксорубицина (выделены желтым цветом). На слайде представлены результаты, рассчитанные по модели Loewe.

**Индекс синергизма, рассчитанный по модели Loewe**



Из данных пар было рассчитано среднее значение концентраций комбинации и определено оптимальное соотношение вориностат:доксорубин – 70:1, соответственно.

Таким образом, вориностат и доксорубин обладают синергизмом в отношении клеток линии НСС-1954 и являются перспективной комбинацией для лечения HER2-позитивного рака молочной железы.



Спасибо за внимание!