

**Шуша А.В.**

**ИНГИБИТОРЫ ТИРОЗИНОВЫХ КИНАЗ В КОНТЕКСТЕ АНТИАНГИОГЕННОЙ  
ТЕРАПИИ И ПОДАВЛЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ АВС-ТРАНСПОРТЕРОВ  
ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕЙ ЦНС**

**Научный руководитель канд. биол. наук, доц. Карасева Е.И.**

*Кафедра биологии*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

В настоящее время активно ведутся разработки в области химиотерапевтических препаратов для лечения опухолей ЦНС, и одним из направлений является антиангиогенная терапия. Терапия основана на применении ингибиторов тирозиновых киназ (ТК), блокирующих формирование аномальных сосудов с повышенной проницаемостью в очагах поражения, воздействуя на рецептор фермента VEGF. Но имеются отдельные данные, свидетельствующие о возможной принципиально иной роли ингибиторов ТК. А именно, участие ТК в подавлении экспрессии АВС-транспортных белков, являющихся еще одним крупным барьером для транспорта лекарств в мозг.

Целью исследования был анализ литературы, посвященной эффективности антиангиогенной терапии опухолей ЦНС и потенциала ингибиторов ТК в подавлении активности АВС-транспортных белков, представленной на PubMed, NIH, Frontiers etc., визуализация информации с помощью программы Biorender.com

Анализ литературы позволил обнаружить противоречивые результаты использования ТК-ингибитора бевацизумаба на мышах, а также отсутствие улучшения при применении препарата на людях. Также были обнаружены данные о корреляции между повышенной экспрессией VEGF и АВС-транспортных белков (ABCB1 и ABCG2), что может быть связано с предполагаемым сигнальным путем. Активация ТК-домена у VEGFR и других подобных рецепторов после связывания с лигандом запускает каскадную реакцию фосфорилирования PI3K/Akt/GSK3 $\beta$ , итогом которой должно стать отключение GSK3 $\beta$ , что предотвращает разрушение  $\beta$ -катенина, стимулирующего экспрессию АВС-транспортных белков. В подтверждение данной теории можно привести исследование, доказывающее корреляцию между количеством фосфорилированных элементов (обозначение p) данного сигнального пути и негативным исходом болезни у пациентов с глиобластомой: при pAkt>50% клеток опухоли 2-летняя выживаемость составила 0% против 24,4% в случае с pAkt < 50% опухоли; а также исследование in vitro о снижении уровня pGSK3 $\beta$  после использования ингибитора Akt. Путем суммирования информации из разных источников, были выявлены следующие закономерности: экспрессия pAkt, pPI3K, ABCB1/ABCG2 снижалась при применении ТК-ингибиторов бевацизумаб, вандетаниб в опытах с клеточными линиями рака яичников (OVCAR3 и IGR-OV1), сорафениб с клеточными линиями гепатоцеллюлярной карциномы (LM3, Hep3B и HuH7), а также снижение экспрессии pGSK3 $\beta$  при использовании вандетаниба в клеточных линиях человеческой глиомы. Против вышеописанной теории говорит факт проведения исследований на разных клеточных линиях, не относящихся к глиобластоме, возможные мутации в нижележащих звеньях данного пути и данные о защищенности GSK3 $\beta$ , участвующего в разрушении  $\beta$ -катенина, от фосфорилирования.

Таким образом, найдены доказательства возможного воздействия ТК-ингибиторов на PI3K/Akt/GSK3 $\beta$ / $\beta$ -катенин сигнальный путь, обнаружены слабые места в данной теории, а также подтверждена потенциальная важность ингибирования ABCB1/ABCG2 при лечении рака ЦНС и противоречивость нормализации сосудистого русла в случае с нейроонкологической патологией. Для выяснения данных противоречий требуется большее количество исследований.