

## ЦИТОТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ НЕКЛАССИФИЦИРОВАННЫХ РОТАВИРУСОВ ГРУППЫ К НА КУЛЬТУРЫ КЛЕТОК T98G И U87MG *IN VITRO*

© 2020 г. А. О. Ситковская<sup>1</sup>\*, С. Ю. Филиппова<sup>1</sup>, Е. Ю. Златник<sup>1</sup>, С. А. Колпаков<sup>2</sup>, Е. П. Колпакова<sup>2</sup>, И. В. Межевова<sup>1</sup>, Е. С. Бондаренко<sup>1</sup>, С. Н. Игнатов<sup>1</sup>, И. А. Новикова<sup>1</sup>, Э. Е. Росторгуев<sup>1</sup>, О. И. Кит<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава РФ,  
Ростов-на-Дону, 344037 Россия

<sup>2</sup>Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора,  
Ростов-на-Дону, 344000 Россия

\*E-mail: grankina.anastasia@mail.ru

Поступила в редакцию 16.09.2019 г.

После доработки 03.12.2019 г.

Принята к публикации 06.12.2019 г.

Разработка новых терапевтических решений на основе применения онколитических вирусов является одним из перспективных и интенсивно развивающихся направлений в современной онкологии, в том числе и в области лечения низкодифференцированных глиом. Значительная часть исследований направлена на создание генетически модифицированных улучшенных вариантов известных вирусов с усиленной терапевтической активностью. Однако потенциал естественного многообразия вирусов человека по-прежнему остается не до конца исчерпанным. Ранее в Ростовском институте микробиологии и паразитологии были обнаружены новые штаммы вирусов, описанные впоследствии как ротавирусы группы К, которые показали выраженную противоопухолевую активность на животных с перевиваемым раком яичника крысы. С целью дальнейшего изучения перспектив применения вновь открытой группы ротавирусов в лечении опухолей головного мозга человека в настоящей работе мы предприняли исследование возможности прямого онколитического действия избранных штаммов на культуры глиальных опухолей человека U87MG и T98G *in vitro*. По результатам теста с МТТ было продемонстрировано наличие дозозависимой цитотоксической активности обоих изученных штаммов, максимально выраженной у штамма № 100 в концентрации  $10^8$  частиц/мл при действии на культуру клеток U87MG. Данные о цитотоксической активности изученных штаммов вирусов были подтверждены в тесте на апоптоз с использованием аннексина V, а также наблюдениями морфологических изменений, свидетельствующих в пользу развития дегенеративных изменений в исследуемых культурах клеток под действием ротавирусов группы К.

**Ключевые слова:** онколитические вирусы, культура клеток U87MG, культура клеток T98G, МТТ-тест, Annexin V тест, ротавирусы группы К

**DOI:** 10.31857/S0041377120030062

Давно известно, что вирусы обладают неоднозначным эффектом на канцерогенез и опухолевый рост. У некоторых из них выявлено проонкогенное действие (вирус папилломы человека), у других — онколитическое. Последний аспект интенсивно изучается в различных странах и включает поиск природных и конструирование искусственных вирусов, обладающих противоопухолевыми свойствами.

В настоящее время существует ряд препаратов на основе онколитических вирусов, одобренных в разных странах в качестве противоопухолевых средств:

**Принятые сокращения:** ОВ — онколитические вирусы; HCV — вирус гепатита С; RVK — ротавирусы группы К; PS — фосфатидилсерин; T98G — клеточная линия мультиформной глиобластомы человека; T-VEC — противоопухолевая вакцина на основе генетически модифицированного вируса герпеса; U87MG — клеточная линия первичной глиобластомы человека.

Реолизин (Reolysin, непатогенный изолят на основе немодифицированного штамма Т3D ортореовируса человека 3 серотипа для лечения глиом), онкорин (Oncorin, на основе реплицирующегося аденовируса с эффекторным геном р53 дикого типа для лечения больных с назофарингеальными карциномами), ригвир (Rigvir, на основе онкотропного онколитического эховируса для лечения меланомы) (Нетёсов, 2011). Есть положительный опыт применения вакцины на основе вируса болезни Ньюкасла (Кешелова и др., 2014; Ситковская и др. 2018a; Schirmacher, 2018). Среди вирусных конструкций наибольший интерес привлекает талимоген лагерпарепвек (Talitogene Laherparepvec, или T-VEC) — на основе биоинженерного реплицирующегося штамма HSV1 с эффекторным геном GM-CSF для лечения больных