

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ АКТИВНОСТИ ЦИТОСТАТИКОВ В 3D-УСЛОВИЯХ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ В СРАВНЕНИИ С МОНОСЛОЙНОЙ КУЛЬТУРОЙ

© 2021 г. Е. В. Кудан<sup>1,\*</sup>, С. П. Кудан<sup>2</sup>, С. Ш. Каршиева<sup>1,3</sup>, Ю. Д. Хесуани<sup>1</sup>,  
В. А. Мионов<sup>1,4</sup>, Е. А. Буланова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Лаборатория биотехнологических исследований “3D Биопринтинг Солюшенс”, Москва, 115409 Россия

<sup>2</sup>Школа №1568 им. Пабло Неруды, Москва, 127221 Россия

<sup>3</sup>Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва, 115478 Россия

<sup>4</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва 119991 Россия

\*E-mail: koudan1980@gmail.com

Поступила в редакцию 28.12.2020 г.

После доработки 19.01.2021 г.

Принята к публикации 21.01.2021 г.

Селективный скрининг лекарственных средств с использованием моделей *in vitro* на основе монослойных 2D-культур широко используется в фармакологии, однако впоследствии полученные данные не всегда хорошо коррелируют с результатами клинических исследований. В связи с этим все большее распространение получают 3D-модели, отражающие все виды межклеточных взаимодействий и взаимодействие клеток с внеклеточным матриксом, позволяющие адекватнее моделировать специфическую архитектуру ткани. Одной из таких моделей являются трехмерные сфероиды. В настоящей работе проведена оценка антипролиферативной и цитотоксической активности препаратов цисплатина, доксорубина, фторурацила и эпозида на клеточных линиях Vero CCL-81 и HEK293 в условиях 2D- (монослойная культура) и 3D-культивирования (сфероиды). Сравнительный анализ антипролиферативной (IC<sub>50</sub>) и цитотоксической (CC<sub>50</sub>) активности цитостатиков для этих двух методов культивирования показал, что антипролиферативная активность была выше в условиях 2D-, в то время как цитотоксичность эффективнее выявлялась в условиях 3D-культивирования. Пониженная антипролиферативная активность препаратов в 3D-условиях может быть объяснена большей устойчивостью клеток к действию агентов благодаря физиологическим условиям культивирования. При этом более выраженное проявление цитотоксических эффектов в условиях 3D по сравнению с 2D позволяет предположить, что использование сфероидов будет способствовать выявлению ранней токсичности на стадии доклинических исследований *in vitro*. Наши данные показали, что при тестировании лекарственных средств необходимо учитывать тип клеток, скорость их пролиферации, а в случае сфероидов дополнительно подбирать их оптимальный диаметр для клеток каждого типа.

**Ключевые слова:** сфероиды, монослой, лекарственные препараты, антипролиферативная активность, цитотоксичность

**DOI:** 10.31857/S0041377121030068

Многие перспективные кандидаты на лекарственные средства отсеиваются на стадии клинических исследований из-за несовершенства существующих тест-систем доклинического скрининга *in vitro*, использующих исключительно монослойные культуры (Vrajša et al., 2016a; Fang, Eglén, 2017). При культивировании в 2D-условиях клетки вынуждены адаптироваться к плоской поверхности, при-

обретая уплощенную распластанную форму, нехарактерную для клеток в живом организме. Кроме того, в монослойной культуре отсутствует большая часть видов межклеточных контактов и контактов клеток с внеклеточным матриксом. Это приводит к нарушению клеточного метаболизма, кинетики клеточного цикла и влияет на функциональность клеток. Например, гепатоциты, культивируемые в монослое, теряют признаки биохимической специализации за один цикл репликации, при этом в составе сфероидов остаются в дифференцированном состоянии длительное время (Thomas et al., 2005; Jasmund et al., 2007). В настоящее время появляется все больше

**Принятые сокращения:** CC<sub>50</sub> – концентрация препарата, при которой наблюдается гибель 50% клеток (cytotoxic concentration); IC<sub>50</sub> – концентрация препарата, которая вызывает снижение количества живых метаболически активных клеток на 50% (inhibitory concentration).