

23. Mizutani N., Sakurai T., Shibata T. et al. Dose-dependent differential regulation of cytokine secretion from macrophages by Fractalkine // *Immunol.* – 2007. – Vol. 179, № 11. – P. 7478–7487.
24. Pachot A., Cazalis M.A., Venet F. et al. Decreased expression of the fractalkine receptor CX3CR1 on circulating monocytes as new feature of sepsis-induced immunosuppression // *J. Immunol.* – 2008. – Vol. 180, № 9. – P. 6421–6429.
25. Perros F., Dorfmueller P., Souza R. et al. Fractalkine-induced smooth muscle cell proliferation in pulmonary hypertension // *Eur. Respir. J.* – 2007. – Vol. 29, № 5. – P. 937–943.
26. Plant D., Pflieger C., Hougaard P., Hansen L. The CX3CL1-CX3CR1 system and psoriasis // *Exp Dermatol.* – 2006. – Vol. 15, № 11. – P. 900–903.
27. Ruster C., Wolf G. The role of chemokines and chemokine receptors in diabetic nephropathy // *Front Biosci.* – 2008. – Vol. 13. – P. 944–955.
28. Raychaudhuri S.P., Jiang W.Y., Farber E.M. Cellular localization of fractalkine at sites of inflammation: antigen-presenting cells in psoriasis express high levels of fractalkine // *Br. J. Dermatol.* – 2001. – Vol. 144. – P. 1105–1113.
29. Sans M., Danese S. Enhanced recruitment of CX3CR1+ T cells by mucosal endothelial cell-derived fractalkine in inflammatory bowel disease // *Gastroenterology.* – 2007. – Vol. 132, № 1. – P. 139–153.
30. Savarin-Vuillat C., Ransohoff R.M. Chemokines and chemokine receptors in neurological disease: raise, retain, or reduce? // *Neurotherapeutics.* – 2007. – Vol. 4, № 4. – P. 590–601.
31. Sawai H., Park Y.W., He X. et al. Fractalkine mediates T cell-dependent proliferation of synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* – 2007. – Vol. 56, № 10. – P. 3215–3225.
32. Schall T. Fractalkine—a strange attractor in the chemokine landscape // *Immunol. Today.* – 1997. – Vol. 18, № 4. – P. 147.
33. Staumont-Sallé D., Fleury S., Lazzari A. et al. CX3CR1 (fractalkine) and its receptor CX3CR1 regulate atopic dermatitis by controlling effector T cell retention in inflamed skin // *J. Exp. Med.* – 2014. – Vol. 211, № 6. – P. 1185–96.
34. Sugaya M. Chemokines and skin diseases // *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.)*. – 2015. – Vol. 63, № 2. – P. 109–115.
35. Yoshimoto S., Nakatani K., Iwano M. et al. Elevated levels of fractalkine expression and accumulation of CD16+ monocytes in glomeruli of active lupus nephritis // *Am. J. Kidney Dis.* – 2007. – Vol. 50, № 1. – P. 47–58.

Поступила 13.02.2017

И. Ю. ЦЫМБАЛЮК<sup>1</sup>, А. М. МАНУЙЛОВ<sup>1</sup>, К. А. ПОПОВ<sup>2</sup>, Ф. У. ХУБИЕВА<sup>1</sup>, Е. Э. ГИЛЕВА<sup>3</sup>

## БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ДИХЛОРАЦЕТАТА НАТРИЯ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

<sup>1</sup>Кафедра хирургии № 2 ФПК и ППС, <sup>2</sup>кафедра фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4;

<sup>3</sup>эндокринологическое отделение МБУЗ ГКБ № 1, Россия, 350000, г. Краснодар, ул. Красная 103/Длинная 123; тел. +7 (928) 430-07-69. E-mail: igor\_ts@inbox.ru

Исследованию биологической активности дихлорацетата натрия посвящено более 1400 работ в зарубежных изданиях. Между тем в отечественной литературе представленный обзор является первым и имеет цель объединить и систематизировать результаты многочисленных исследований его эффектов *in vitro*, на разнообразных клеточных линиях, экспериментальных моделях, а также на целостном организме при широком спектре патологических состояний и заболеваний, сопровождающихся митохондриальной дисфункцией. Механизм его действия связан с активацией пируватдегидрогеназного комплекса, результатом чего в нормальных клетках, находящихся в условиях тканевой гипоксии, является оптимизация расхода кислорода и снижение уровня ацидификации среды, что позволяет относить его к метаболическим цитопротекторам. В атипичных же клетках результатом этого является инверсия метаболизма с интенсификацией свободнорадикальных процессов, активацией каспазного ферментного каскада, снижением активности пропролиферативных и проангиогенетических транскрипционных факторов, что объясняет позитивный эффект в лечении целого ряда опухолей.

**Ключевые слова:** дихлорацетат натрия, митохондриальная дисфункция, пируватдегидрогеназа, метаболическая цитопротекция, противоопухолевая терапия.

I. Y. TSYMBALYUK<sup>1</sup>, A. M. MANUILOV<sup>1</sup>, K. A. POPOV<sup>2</sup>, F. U. KHUBIEVA<sup>1</sup>, E. E. GILEVA<sup>3</sup>

THE BIOLOGICAL ACTIVITY OF SODIUM DICHLOROACETATE AND ITS EFFECTIVENESS DURING  
THE EXPERIMENTAL CLINICAL STUDIES

<sup>1</sup>Department of Surgery № 2, the Faculty of Advanced Training and Occupational Retraining of Personnel,

<sup>2</sup>department of Fundamental and clinical biochemistry of FSBEI HE KubSMU of the Ministry of Public Health

Over 1400 papers in foreign publications are dealing with the research of the biological activity of sodium dichloroacetate. Meanwhile in the domestic scientific literature the present review is the first one and has the purpose to unite and systematize the results of numerous studies of its effects in vitro on different cell lines and experimental models as well as on the whole organism with the broad spectrum of pathological conditions and disorders accompanied by the mitochondrial dysfunction. The mechanism of its effect is connected with the activation of the pyruvate dehydrogenase complex that causes the optimization of the oxygen consumption and the decrease in the acidification level of environment in normal cells in conditions of the tissue hypoxemia which enables us to label it as a metabolic cytoprotector. In atypical cells the result is present as the metabolic inversion with the intensification of free-radical processes as well as the activation of the caspase enzyme cascade, the activity decrease of proliferative and proangiogenic transcriptional factors which explains the positive effect in treatment of a whole number of tumours.

**Keywords:** sodium dichloroacetate, mitochondrial dysfunction, pyruvate dehydrogenase, metabolic cytoprotection, antitumorous therapy.

### Введение

Экспериментально-клинические исследования натрия дихлорацетата (НДХА) и других солей дихлоруксусной кислоты проводятся в медицине более сорока пяти лет [44]. НДХА представляет собой структурный аналог пировиноградной кислоты, а его биологическая активность напрямую связана с активацией пируватдегидрогеназного комплекса. Одним из наиболее значимых результатов этого является снижение концентрации лактата на локальном уровне и, соответственно, в крови, что позволяет относить НДХА к метаболитическим цитопротекторам. Механизм действия и его свойства подробно описаны в статье [2].

Первое упоминание в литературе относится к работе [44], в которой описывается опыт его применения при митохондриальных заболеваниях (МЗ). При этом у больных лактацидозом отмечалось уменьшение уровня лактата и симптомов, связанных с отсутствием или сниженной экспрессией важнейших ферментов, участвующих в окислении глюкозы, таких как пируватдегидрогеназа (ПДГ), что делает невозможным окисление пирувата в митохондриях.

Кроме того, лактацидозом сопровождается и ряд других, немитохондриальных заболеваний (НМЗ), при которых гипоперфузия и тканевая гипоксия приводят к метаболитическому ацидозу. Таким образом, биологическая активность НДХА изучалась как при МЗ, так и НМЗ, с целью уменьшения лактацидоза [50]. При этом использование НДХА оказалось эффективным для снижения уровней молочной кислоты, однако не влияло на первопричины, такие как, например, отсутствие ключевых ферментов клеточного дыхания или тканевая гипоксия.

В настоящее время активность НДХА продолжает изучаться при различных заболеваниях и состояниях как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими методами для лечения тяжелых метаболитических расстройств, кардиоваскулярной патологии и в онкологии.

### Исследования НДХА in vitro

Известно, что при низком рО<sub>2</sub> в эритроцитах большинства видов, в том числе и человека, увеличивается высвобождение АТФ, которая, воздействуя на пуриnergические рецепторы, инициирует вазомоторную реакцию, сопровождающуюся повышением кровотока в тканях. Это выступает в качестве регуляторного механизма сосудистого тонуса, соизмеряя обеспечение кислородом с его потреблением. Лактацидоз, сопровождающий многие патологические состояния, приводит к нарушению такого адаптивного механизма. В исследовании in vitro [38] изучалась способность эритроцитов кролика к релизу АТФ при инкубации с лактатом в условиях низкого парциального давления кислорода. Установлено, что в присутствии молочной кислоты высвобождение АТФ из красных кровяных клеток прекращалось, однако при добавлении НДХА восстанавливалось до уровней контрольной группы, при этом содержание АТФ внутри клетки не восполнялось. Таким образом, при снижении уровня лактата сосудисто-регуляторный потенциал эритроцитов должен восстанавливаться, позволяя обеспечить адекватное потребности тканей обеспечение кислородом.

Изучалось также влияние на альвеолоциты II типа крысы (L2) различных концентраций (0-24 ммоль/л) и экспозиций НДХА (6-24 часа). Показано, что увеличение экспозиции не влияло на биомаркеры окислительного стресса (ОС), глутатион, супероксиддисмутазу (СОД) и каталазу (КАТ). Увеличение концентрации не оказывало влияния на содержание общего глутатиона и соотношение его окисленной и восстановленной форм, однако приводило к повышению активности ферментов антиоксидантной защиты, таких как СОД и КАТ. Полученные результаты свидетельствуют о том, что в условиях НДХА-индуцированного ОС в альвеолоцитах II типа большую роль в протекции от активных форм кислорода (АФК) играют СОД и КАТ, нежели глутатион [55].

## Метаболические и физиологические эффекты НДХА на целостном организме

Клинические исследования на лицах, страдающих гиперлипидемиями (ГЛП), показали, что применение НДХА приводит к существенному снижению повышенного в крови уровня холестерина и триглицеридов, вероятнее всего, за счет стимуляции их окисления в печени [46]. Наибольшего успеха в этом плане удалось достигнуть у пациентов с IIb и IV типами ГЛП. Так, в первой группе исследуемые с сахарным диабетом и IIb или IV типом ГЛП принимали ежедневно от 2 до 8 капсул, содержащих по 500 мг НДХА. Среди 10 пациентов, получавших такие капсулы в течение недели, отмечалось снижение уровня холестерина в плазме крови в среднем на 19 %, а триглицеридов – в среднем на 53 %. Аналогичные результаты были получены в группе пациентов с ГЛП IIb или IV типа, не страдающих сахарным диабетом. Таким образом, НДХА оказался высокоэффективным при различных типах ГЛП. Особенно ценно, что он снижает одновременно содержание в плазме крови и холестерина, и триглицеридов.

В экспериментальном исследовании [36] однократное пероральное введение НДХА в дозировке 150 мг/кг здоровым собакам приводило к стремительному снижению уровней лактата, пирувата, триглицеридов и глюкозы в крови с сохранением этого эффекта на протяжении более чем суток. У собак с аллоксан-индуцированным диабетом, не получавших инсулин за 72 часа до начала эксперимента, введение НДХА приводило к снижению концентрации глюкозы, лактата и пирувата, а также уменьшению глюкозурии, но не повлияло существенно образом на липидный спектр плазмы и содержание кетоновых тел в крови и моче. Продолжительное введение НДХА (в течение 7 дней) здоровым собакам в той же дозировке приводило к снижению показателей глюкозы, лактата, пирувата, холестерина и оксалоацетата, которые возвращались к изначальным значениям спустя 2-5 дней после заключительного введения. При этом уровни  $\beta$ -гидроксипирувата и ацетоацетата значительно возрастали. У собак с аллоксан-индуцированным диабетом, получавших только инсулин, сохранялись высокие показатели глюкозы в крови, возрастало содержание липидов и кетоновых тел, при этом концентрации лактата, пирувата и оксалоацетата не отличались существенно образом от таковых у здоровых животных. Дополнительное введение НДХА в дозировке 75 мг/кг в течение недели способствовало снижению показателей лактата, пирувата, оксалоацетата, глюкозы, общих липидов, холестерина и триглицеридов в крови, однако, не повлияло на изначально высокие уровни  $\beta$ -гидроксипирувата и ацетоацетата. Также отмечалось быстрое и выраженное уменьшение глюкозурии, сочетавшееся с увеличением содержания в моче  $\beta$ -гидроксипирувата и ацетона.

В исследовании на здоровых добровольцах из-

учалось влияние НДХА на некоторые гемодинамические параметры [28]. Исследуемым однократно внутривенно вводился НДХА в дозировке 50 мг/кг. Отмечается, что спустя 60 минут после введения сердечный индекс вырос с  $2,3 \pm 0,03$  до  $2,7 \pm 0,1$  л/(мин·м<sup>2</sup>) ( $p < 0,05$ ), общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) снизилось с  $2662 \pm 97$  до  $2398 \pm 169$  Дин·с·см<sup>-5</sup> ( $p < 0,05$ ), доставка кислорода возросла с  $442 \pm 16$  до  $535 \pm 30$  мл/(мин·м<sup>2</sup>) ( $p < 0,05$ ), а уровень лактата снизился с  $1,4 \pm 0,14$  до  $0,6 \pm 0,1$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ). Таким образом, полученные данные позволяют рассматривать НДХА в качестве альтернативной терапии при различных формах метаболического ацидоза.

## НДХА при митохондриальных заболеваниях

НДХА в течение долгого времени использовался для лечения некоторых МЗ, в частности, синдрома MELAS (митохондриальная энцефалопатия, лактацидоз и инсультоподобные эпизоды). В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании эффективности НДХА пациенты с различными МЗ [10, 34] принимали его по схеме 50 мг/кг в сутки в течение недели двумя курсами с интервалом три месяца. При этом было отмечено значительное снижение концентраций лактата, пирувата и аланина в крови в покое и после нагрузки, а также выраженное снижение соотношения лактат/креатин и повышение соотношений холин/креатин и ацетиласпартат/креатин в мозге. В других подобных исследованиях [12, 49, 57] после приема НДХА также отмечалась нормализация уровня молочной кислоты, а в первых двух из этих работ – и пирувата.

## НДХА при опухолевой патологии

Наиболее активно изучаемым является применение НДХА при разнообразных опухолях. Многочисленные экспериментально-клинические исследования указывают на инверсию НДХА метаболизма в опухолевых клетках с интенсификацией свободнорадикальных процессов (СРП), активацией каспазного ферментного каскада, снижением активности пропролиферативных и проангиогенетических транскрипционных факторов, что объясняет позитивный эффект в лечении целого ряда опухолей.

## НДХА и противоопухолевый иммунитет

Известно, что молочная кислота, секретируемая опухолевыми клетками, является провоспалительным медиатором, активирующим ИЛ-23/ИЛ-17 путь, приводя тем самым к воспалению, неоангиогенезу и тканевому ремоделированию. Ацидификация среды приводит к увеличению экспрессии аргиназы-1 (АРГ-1) в макрофагах, ингибируя при этом Т-клеточную пролиферацию и активацию. В исследовании [32] было показано, что НДХА, яв-

ляясь ингибитором киназы пируватдегидрогеназы (КПДГ), снижает концентрацию молочной кислоты и, опосредованно воздействуя на макрофаги, подавляет активацию ИЛ-23/ИЛ-17 пути и экспрессию АРГ-1. Кроме того, макрофаги, предварительно обработанные только лактатом, ингибировали CD8+ Т-клеточную пролиферацию, при этом обработка их лактатом и НДХА приводила к ее восстановлению. НДХА также снижал экспрессию АРГ-1 в опухолеинфильтрированных иммунных клетках и повышал численность ИФН- $\gamma$ -продуцирующих CD8+ Т- и NK-клеток в селезенке мышей-носителей опухоли. Кроме того, НДХА повышал противоопухолевую иммунотерапевтическую активность Poly(I:C) в моделях опухолей, чувствительных к CD8+ Т- и NK-клеткам. Таким образом, НДХА не только подавляет гликолиз в клетках неоплазмы, но и повышает противоопухолевую иммунореактивность организма.

### **Исследования на многочисленных клеточных линиях**

В работе [59] здоровые клетки и 6 клеточных линий различных типов рака обрабатывали НДХА в возрастающих концентрациях. При этом высокие уровни гибели были зафиксированы в пяти линиях раковых клеток на начальном этапе исследования, а в трех линиях гибель наступила на более поздних этапах. Клеточная линия НСТ116 оказалась устойчивой к НДХА в низких концентрациях. Две линии здоровых клеток также погибли при обработке НДХА. При использовании максимальных концентраций НДХА во всех линиях отмечался высокий уровень смертности клеток [59]. Данное исследование было первым в своем роде с целью продемонстрировать, что нераковые клетки не абсолютно устойчивы к НДХА.

Также НДХА в комбинации с омепразолом и тамоксифеном исследовался на клеточных линиях фибросаркомы (НТ1080) и фибробластов человека (WI-38), в результате чего было установлено, что такое сочетание обладает более выраженным противоопухолевым действием, чем НДХА. При этом влияния на пролиферацию клеточной линии WI-38 отмечено не было. Сочетание этих препаратов вызывает каспаза-зависимое ингибирование клеточного роста за счет продукции супероксида [18].

Цитостатический эффект 26 производных НДХА, полученных новым способом синтеза, изучался на различных клеточных линиях рака человека: NCI-H460 (легких), HCA-7 (толстого кишечника) и MCF-7 (молочной железы). Результаты показали, что аналоги 2,2-дихлороацетамида отличались высокой цитостатической активностью. Среди них наиболее эффективным и наименее токсичным оказалось соединение N-(3-(трифторметилсульфонил)-фенил)-2,2-дихлороацетамид, которое характеризовалось IC<sub>50</sub> 6,5 ммоль/л для

клеток NCI-H460, 10,5 ммоль/л для клеток HCA-7 и 9,4 ммоль/л для MCF-7 клеток соответственно. Таким образом, это вещество представляет интерес для дальнейших исследований в качестве перспективного противоопухолевого агента [13].

На клеточных линиях опухолей головы и шеи человека (AMC-HN4R и -HN9R) изучалась возможность преодоления резистентности к цисплатину при применении его в комбинации с НДХА [37]. Установлено, что в этих клетках отмечалась гиперэкспрессия второй изоформы КПДГ, а повышение гликолиза коррелировало со снижением чувствительности к цисплатину, которая восстанавливалась НДХА. При этом индукция гибели резистентных к цисплатину клеток происходила за счет снижения мембранного потенциала митохондрий, промоции продукции в них АФК и запуска передачи митохондриальных проапоптотических сигналов.

### **Гемобластозы**

Сущность гемобластозов делает их более труднодоступной целью для лечения. В последнем оригинальном исследовании описывается разработанный НДХА-гемоглобиновый конъюгат, посредством которого НДХА доставляется непосредственно в опухолевые моноцитарные клетки. Результаты показали, что НДХА активирует митохондрии, деполяризует их мембраны и в результате запускает программу апоптоза. Таким образом, предлагается использовать для лечения моноцитарного лейкоза НДХА, конъюгированный с гемоглобином [66].

Недавно также опубликован клинический случай наблюдения за пациентом с рецидивом неходжкинской лимфомы после проведенной ранее химиотерапии по стандартной схеме R-CHOP (ри-туксимаб+циклофосфамид, гидроксидономинацин, онковин и преднизолон) [51]. Больному был проведен курс НДХА с  $\alpha$ -липоевой кислотой и витамином группы В, в результате чего удалось достигнуть полной ремиссии заболевания на протяжении четырех лет, подтвержденной данными ПЭТ, КТ и лабораторных исследований [51].

### **Опухоли нервной системы**

В первых исследованиях на клеточной линии глиобластомы человека была установлена способность НДХА индуцировать апоптоз и ингибировать дальнейший опухолевый рост [7]. Еще в одном исследовании показана его способность снимать гиперполяризацию в 49 клеточных линиях глиобластомы человека, не влияя при этом на поляризацию клеток здоровой ткани мозга [30].

В работе [41] на клеточных линиях глиобластомы (U87, U251, LN229, DBTRG) изучалась эффективность комбинированного применения НДХА и PENAО – мышьяксодержащего митохондриально-



го токсина, подавляющего потребление кислорода и индуцирующего ОС и деполяризацию мембран митохондрий, приводя к запрограммированной клеточной гибели. НДХА, в свою очередь, подавляет гликолиз и продукцию кислот, вызванную РЕНАО, а также ингибирует экспрессию протеина MRP1, что ведет к увеличению накопления РЕНАО в цитозоле. В результате было показано синергическое ингибирующее влияние на пролиферацию опухолевых клеток, ухудшение их клоногенности, развитие митохондриально-опосредованного апоптоза без влияния на здоровые клетки. ОС митохондриального генеза занимает центральное место в механизме комбинированного действия НДХА и РЕНАО, приводящего к клеточной гибели.

В одном из недавно опубликованных исследований описывается применение НДХА у пяти больных с первичным диагнозом глиобластомы. В этом небольшом неконтролируемом клиническом исследовании двое пациентов получали стандартное лечение, трое – паллиативное. После 15 месяцев приема НДХА у троих из пяти пациентов отмечалась регрессия глиобластомы, подтвержденная результатами МРТ, четвертый пациент оставался клинически стабильным [7, 31]. Спустя 18 месяцев после начала лечения НДХА четверо пациентов продолжали жить, при этом у них не отмечалось каких-либо признаков гематологической и гепатorenальной токсичности.

В исследовании на мышах с привитой нейробластомой человека на фоне терапии НДХА отмечалось ингибирование роста злокачественных, недифференцированных клеток при отсутствии влияния на здоровые клетки [56].

### **Рак щитовидной железы**

В клиническом случае описывается наблюдение за пациентом в возрасте 51 года с медуллярным раком щитовидной железы, метастазировавшим в легкие, с достигнутой частичной ремиссией на протяжении 7 лет после многочисленных курсов химиотерапии. Однако позже у больного возник рецидив с множественными метастазами. Пациент начал прием НДХА, в результате чего наметилась положительная динамика: снизились уровни онкомаркеров и кальцитонина, значительно уменьшились в размерах все метастазы по данным ПЭТ. На момент публикации статьи пациент находился в ремиссии и продолжал принимать НДХА [15].

### **Рак легких**

В ходе недавнего исследования на клеточной линии рака легких оценивалась эффективность применения комбинации НДХА как апоптотического сенситизатора с препаратами платины [14]. Было установлено, что *in vitro* обработанные НДХА клеточные линии рака легких оказались чувствительными к большинству химиотерапевти-

ческих препаратов. В высокорезистентных к химиотерапии клеточных линиях использование НДХА способствовало повышению чувствительности к препаратам платины [14].

### **Рак печени**

Было установлено, что НДХА вызывает дозозависимое снижение продукции лактата и повышение активности ПДГ в клетках гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), что указывает на переключение метаболизма глюкозы с гликолиза на окислительное фосфорилирование. Применение НДХА в комбинации с сорафенибом показало синергический рост-ингибирующий и проапоптотический эффекты в большинстве исследованных клеточных линий ГЦК [42].

Также в исследовании на мышах с привитой подкожно или интрапеченочно Her3B было показано, что введение через желудочный зонд НДХА в эквивалентных применяемым при лактатацидозе у людей дозировках (100 мг/кг/сут) в комбинации с сорафенибом (в дозировке 10 мг/кг/день) на протяжении 21 дня приводило к подавлению роста опухоли, не влияя при этом на массу мышей. Кроме того, методом TUNEL-анализа установлена синергическая индукция апоптоза. Авторы предполагают, что модуляция aberrантного клеточного метаболизма в ГЦК при применении НДХА может повысить клиническую эффективность сорафениба [42].

Описан также клинический случай, в котором пациентке в возрасте 51 года с холангиокарциномой, безуспешно получавшей ранее гемцитабин в сочетании с S-1 и адоптивную иммунотерапию НК-клетками, была назначена комбинация, включающая НДХА, тамоксифен и омепразол. В результате чего в течение трех месяцев удалось добиться ремиссии заболевания, что подтвердилось нормальным уровнем онкомаркера СА 19-9 и результатами КТ [18].

### **Рак толстого кишечника**

Проведены три доклинических исследования для оценки влияния НДХА на клетки рака толстого кишечника, в результате чего были получены неоднозначные результаты. В первом исследовании атипичные и нормальные клетки обрабатывались НДХА. Было установлено дозозависимое ингибирование роста, а также блокирование клеточного цикла и апоптоз в случае со злокачественными клетками, в то время как на здоровые клетки никакого влияния не отмечалось [29]. Во втором исследовании клетки колоректального рака обрабатывались НДХА вместе с 5-фторурацилом – химиотерапевтическим препаратом первой линии при данных опухолях [54]. Результаты продемонстрировали синергическое антипролиферативное действие, блокирование клеточного цикла и апоп-

тоз злокачественных клеток. На основании этих результатов авторы предполагают, что такая комбинация может повысить эффективность терапии за счет потенцирования действия химиотерапевтических препаратов [54]. Третье исследование посвящено изучению влияния гипоксии на апоптоз клеток колоректального рака *in vitro* и *in vivo* [40]. НДХА действительно вызывает выраженный апоптоз этих клеток в условиях нормоксии, но при гипоксии он уменьшается, что приводит к усилению роста опухолевого ксенотрансплантата в частях новообразований, подвергшихся гипоксическому влиянию. Следовательно, полученные в этом исследовании результаты указывают на потенциальное цитопротекторное действие НДХА для клеток колоректального рака в условиях гипоксии.

Изучались также молекулярные и клеточные механизмы потенцирования токсического действия на опухолевые клетки производного платины оксалиплатина, содержащего в структуре аксиальные лиганды НДХА – сенсibilизатора апоптоза [65]. Авторы отмечают заметное повышение токсического влияния на клетки опухоли, которое усиливалось при обработке их в комбинации с 5-фторурацилом, преодоление врожденной и приобретенной резистентности к цисплатину и оксалиплатину и аккумуляирование в них значительного количества конъюгатов НДХА с оксалиплатином с дальнейшим высвобождением свободного НДХА. Кроме того, в клетках колоректального рака человека активировалась аутофагическая реакция.

### **Рак молочной железы**

Влияние НДХА на клетки рака молочной железы изучалось *in vitro* и *in vivo*. Антипролиферативный и проапоптотический эффекты НДХА заключались в ингибировании роста раковых клеток *in vitro* и в уменьшении на 58 % метастазов в легких *in vivo* [53]. Во втором исследовании, проведенном на клеточной линии рака молочной железы, НДХА применяли в комбинации с триоксидом мышьяка – препаратом, который обычно используют для лечения промиелоидной лейкемии [52]. Результаты исследования продемонстрировали синергический антипролиферативный и проапоптотический эффекты такой комбинации, большую эффективность совместного их применения, нежели в виде монотерапии.

### **Рак яичников, шейки матки и эндометрия**

Клетки эпителиального рака яичников находятся в условиях выраженного ОС, изменяющего их метаболическую активность и приводящего к снижению апоптоза. В исследовании [39] клетки эпителиального рака яичников человека обрабатывали только НДХА, что приводило к увеличению темпов апоптоза. Также отмечалась способность НДХА индуцировать апоптоз атипичных клеток без

влияния на нормальные и в клеточной линии рака эндометрия [60]. Результаты последнего исследования на клетках рака яичника продемонстрировали усиление цитотоксического эффекта цисплатина при применении его в комбинации с НДХА [61]. В аналогичном исследовании, проведенном на клетках рака шейки матки HeLa, НДХА использовали изолированно и в комбинации с цисплатином. В результате чего было установлено, что самостоятельное применение НДХА приводило к клеточному апоптозу, а при использовании в комбинации отмечалось синергическое ингибирующее влияние на рост опухолевых клеток [63].

### **Почечно-клеточный рак**

Две клеточные линии рака почки человека обрабатывались НДХА, в результате чего отмечалось снижение неоангиогенеза и пролиферации опухолевых клеток, а также возрастание их апоптоза [23].

В недавно опубликованном клиническом случае описывается полная длительная ремиссия у 72-летней пациентки с метастатическим плоскоклеточным раком почки. Пациентке была произведена нефрэктомия, в ходе которой определена инвазия опухоли в почечную вену и многочисленные метастазы в абдоминальных лимфоузлах. Далее, после завершения паллиативной лучевой терапии 4500сGy за 25 фракций на протяжении пяти недель, она принимала перорально НДХА в течение трех месяцев по цикличной схеме. При проведении периодических томографических исследований у пациентки не обнаруживается признаков прогрессирования заболевания уже в течение пяти лет с момента начала ремиссии, индуцированной НДХА [21].

Светлоклеточный почечно-клеточный рак отличается подавленной митохондриальной функцией и предпочтительным использованием гликолиза даже в условиях нормоксии, способствуя таким образом пролиферации и подавлению апоптоза. Резистентность к терапии при этом обусловлена выраженной экспрессией HIF по причине потери фактора Гиппеля–Линдау. Кроме стимуляции неоангиогенеза, HIF также подавляет функцию митохондрий за счет индукции КПДГ – фермента, отвечающего за митохондриальное окисление глюкозы [24].

В исследовании [24] в биопсийном материале, полученном от больных светлоклеточным раком почки после радикальных нефрэктомий, оценивалась экспрессия КПДГ, а клеточная линия светлоклеточного рака почки 786-О и модели на животных (ксенотрансплантация мышам и в куриное яйцо клеток 786-О) были использованы для механистических исследований. Экспрессия КПДГ была повышена в клетках линии 786-О, а также в биопсийном материале в сравнении с нормальной почечной тканью тех же пациентов. Эффект НДХА

заклучался в реактивации функций митохондрий (восстанавливалось клеточное дыхание, уровни метаболитов цикла Кребса, таких как  $\alpha$ -кетоглутарат, являющийся кофактором фактора, ингибирующего HIF, а также митохондриальных АФК возрастали), повышении активности p53 и апоптоза, снижении пролиферации в клеточной линии 786-О. При этом также снижалась транскрипционная активность HIF за счет кислород-зависимого фермента FIH (фактор, ингибирующий HIF) и ангиогенез *in vitro*. Кроме того, отмечалось уменьшение размера опухоли и снижение ангиогенеза в двух исследованных моделях *in vivo*.

### **Рак предстательной железы**

Влияние НДХА на клеточные линии рака простаты человека изучалось в работе [9], в которой описывается его высокая цитотоксичность в отношении атипичных клеток, обусловленная блоком G1-фазы их клеточного цикла, и возрастание темпов апоптоза. Также изучалась лучевая терапия рака простаты в комбинации с приемом НДХА. Известно, что самостоятельная радиотерапия, ввиду использования низких доз облучения в этой зоне, часто приводит к рецидивам опухоли. В этом исследовании впервые НДХА рассматривался в качестве лучевого сенситизатора и продемонстрировал многообещающие результаты, заслуживающие для дальнейшего его изучения в этом качестве.

### **Саркома 37**

Известно, что рост саркомы 37 сопровождается определенными изменениями структуры и физических свойств внутренней мембраны митохондрий и мембран микросом опухолевых клеток, которые заключаются в модификации поверхностных слоев мембран, структурной упорядоченности липидной компоненты, гидрофобных белок-липидных взаимодействий, конформации мембранных белков. Введение НДХА в эксперименте мышам с саркомой 37 способствовало усугублению изменений структурно-динамической упорядоченности мембран опухолевых клеток, в большей степени митохондриальных, что может приводить к изменению функционирования их транспортных систем, процессов сигнальной трансдукции с их участием, процессов энергетического обмена в митохондриях. Это может выступать составляющей механизма действия НДХА на опухоль, что подтверждается результатами в отношении ингибирования роста саркомы 37 [4].

В экспериментальном исследовании [3] показано, что НДХА в дозировке 86 мг/кг в сутки (1548 мг/кг на курс) ингибировал рост саркомы 37 на 64 %. Также была выявлена способность данного вещества повышать интенсивность СРП, что под-

тверждалось накоплением ТБК-активных продуктов, снижать активность СОД и КАТ в опухоли, а также влиять на окислительно-восстановительное равновесие в сыворотке крови мышей с саркомой 37. Установлено преобладающее влияние НДХА на характер проокислительно-антиоксидантных процессов в опухоли, что может выступать в качестве механизма, положенного в основу способности данного соединения ингибировать рост опухоли.

### **Сочетание со стандартными подходами в лечении опухолей**

В многочисленных доклинических исследованиях изучалась комбинированная терапия НДХА со стандартными подходами в лечении опухолей, такими как химио-, радио- и фототерапия [64]. Комбинация цисплатина с НДХА приводит к созданию универсального пролекарства – митаплатина, при этом установлено потенцирование цитотоксического действия на клеточные линии рака яичек и яичников, рака шейки матки, остеосаркомы, карциномы легких и рака молочной железы человека [11, 61]. Совместное применение НДХА и элеспломолла, разработанного для лечения меланомы и обладающего проокислительными свойствами, дало лучшие результаты лечения, чем монотерапия [25]. Описан также синергический противоопухолевый эффект комбинации НДХА и 5-фторурацила на клетки колоректального рака *in vitro* [54].

Кроме того, применение НДХА способствовало повышению чувствительности резистентных к химиотерапии клеточных линий рака легких к карбоплатину и оксоплатину [14]. Установлено также, что НДХА заметно повышал чувствительность резистентных к сорафенибу клеток рака печени, потенцируя его проапоптотическое действие и приводя к выраженной регрессии опухоли в сравнении с монотерапией [43]. Таргетная генновиротерапия в сочетании с НДХА также рассматривается как эффективная стратегия в лечении рака [62]. Наконец, было установлено, что НДХА обладает способностью сенситизировать опухолевые клетки, повышая при этом эффективность радио- и фототерапии [9, 26].

В то же время в исследовании, оценивавшем применение НДХА в комбинации с тремя противоопухолевыми препаратами, применяемыми в педиатрии [16], он снижал цитотоксичность цисплатина и доксорубина и не влиял на цитотоксичность темозоломида. В другом исследовании было установлено, что НДХА увеличивал цитотоксичность карбоплатина, сатраплатина, JM118, оксоплатина *in vitro*, а цисплатина, пикоплатина и оксалиплатина нет [33]. Таким образом, каждый отдельный случай комбинированной с НДХА терапии требует индивидуальной оценки общего риска и пользы.

### Обезболивающий эффект НДХА

Описывается клинический случай, в котором 71-летний пациент с низкодифференцированным метастатическим раком принимал НДХА в качестве паллиативного лечения [22]. Спустя 5 месяцев после начала терапии качество жизни больного заметно улучшилось за счет купирования болевого синдрома в ноге, в результате чего был прекращен прием всех обезболивающих препаратов [22]. В другом исследовании описывается наблюдение за 18 пациентами с опухолями панкреатических и желчных протоков, принимавшими НДХА в комбинации с омепразолом. В результате болевой синдром удавалось либо предотвратить, либо полностью купировать за одну неделю такой терапии. Кроме того, также отмечалось уменьшение на 50 % напряженного асцита без адъювантной химиотерапии [17].

### НДХА при кардиоваскулярной патологии

В клинических и экспериментальных исследованиях было показано, что НДХА обладает антиишемическими свойствами, а также способствует ускоренному восстановлению контрактильной функции миокарда в постишемическом периоде ишемической болезни сердца (ИБС) [1].

В исследовании [58] пациенты, страдающие ИБС, получали внутривенно НДХА в дозировке 35 мг/кг внутривенно. В результате чего ударный объем (УО) левого желудочка (ЛЖ) увеличился с  $77 \pm 7$  до  $87 \pm 7$  мл, а ОПСС снизилось с  $1573 \pm 199$  до  $1319 \pm 180$  Дин·с·см<sup>-5</sup> ( $p < 0,01$ ). При этом не отмечалось существенных изменений частоты сердечных сокращений, среднего аортального давления и конечно-диастолического давления в ЛЖ, максимального градиента давления в ЛЖ, потока в коронарном синусе, коронарного сопротивления и потребления кислорода миокардом. Индекс миокардиальной эффективности улучшился с 24 до 32 % ( $p < 0,05$ ). Потребление лактата миокардом поддерживалось на уровне  $21 \pm 8$  против  $19 \pm 11 \times 10^3$  мЭкв/мин ( $p < 0,05$ ) при более низкой его концентрации в артериях ( $0,72 \pm 0,09$  до  $0,47 \pm 0,08$  мЭкв/л,  $p < 0,05$ ).

Таким образом, применение НДХА привело к увеличению утилизации лактата миокардом и снижению его концентрации в артериях, периферической вазодилатации, а также увеличению УО и повышению эффективности миокарда у больных ИБС.

В условиях церебральной ишемии происходит накопление больших количеств молочной кислоты в ткани мозга, что приводит к развитию обширных и необратимых повреждений его клеток и значительно снижает вероятность благополучного неврологического исхода. В экспериментальном исследовании на крысах-самцах Вистар [6] моделировалась церебральная ишемия билатеральным пережатием сонных артерий с гипотонией. В группе животных без введения НДХА содержание лактата в ткани мозга составило 9,85 и М/г. При

внутривенном введении раствора НДХА в дозировке 25 мг/кг веса отмечалось снижение содержания лактата до 3,29 и М/г в группе с введением до начала ишемии, до 3,20 и М/г в группе с введением спустя 30 минут от начала ишемии и до 5,65 и М/г в группе с введением спустя 45 минут от начала ишемии.

На экспериментальных моделях легочной артериальной гипертензии (хронической гипоксической, монокроталиновой и FHR) НДХА приводил к регрессии ее симптомов и рассматривается сегодня в качестве составляющей комплексной терапии этой группы заболеваний [5].

### НДХА при вирусном гепатите С

В исследовании [19] оценивается возможность регуляторного влияния на репликацию вируса гепатита С ключевого митохондриального фермента – КПДГ. Уровни с-Мус, HIF-1 $\alpha$ , киназы-1 и -3 ПДГ, глюкокиназы, а также серин-биосинтетических ферментов сравнивали в печени, инфицированной вирусом гепатита С и здоровой, а также в интактных и инфицированных вирусом гепатита С клетках линии Huh-7,5. Экспрессия протеинов и м-РНК с-Мус, HIF-1 $\alpha$  и гликолитических ферментов была значительно выше в инфицированных клетках линии и печени, чем в контроле, что сопровождалось повышением активности серин-биосинтетических энзимов и указывает на перестройку метаболизма для синтеза нуклеотидов, необходимых для репликации вируса. JQ1, ингибитор с-Мус, и НДХА, ингибитор КПДГ, снижали синтез гликолитических и серин-биосинтетических ферментов в инфицированных гепатоцитах, в результате чего подавлялась репликация вируса. Кроме того, комбинирование НДХА с ИФН- $\alpha$  или рибавирином потенцировало их противовирусное действие. Таким образом, вирус гепатита С переводит метаболизм гепатоцита на гликолиз и синтез серина, что опосредовано высокой активностью КПДГ и обеспечивает избыток нуклеотидных прекурсоров. Ингибирование этого фермента НДХА может иметь терапевтический эффект в отношении гепатита С [19].

### Побочные эффекты

НДХА хорошо переносится большинством пациентов. Побочные эффекты незначительны, но могут включать спутанность сознания, тремор, галлюцинации, седативное действие, потерю памяти, депрессию, психомоторное возбуждение, усталость, тошноту и изжогу при пероральном его применении. Из известных нежелательных эффектов при терапевтическом применении НДХА отмечались незначительное повышение уровней печеночных трансаминаз, гипокальциемия, транзиторная центральная и периферическая нейропатии, которые носили обратимый характер и исчезали после окончания его приема [20, 27].



Аллергических реакций при применении НДХА не отмечалось.

В исследовании на взрослых с синдромом MELAS пациенты принимали перорально НДХА на протяжении 6 месяцев в дозе 25 мг/кг/день, что привело к развитию обратимой периферической нейропатии (ПН) [20]. В то же время при продолжительном применении НДХА для лечения врожденного лактатацидоза у детей в тех же дозировках развития ПН не отмечали [49].

### Особые указания и противопоказания

НДХА используется для лечения различных заболеваний и состояний у взрослых и у детей на протяжении многих лет. За это время было установлено, что он безопасен даже в дозировках, значительно превышающих применяемые в онкологической практике [45, 49]. Исследования в период беременности и лактации не проводились, поэтому использование НДХА в эти периоды противопоказано. Во время приема НДХА следует использовать надежные контрацептивные средства.

Как известно, НДХА метаболизируется в печени, поэтому при применении у лиц с нарушенной ее функцией следует проявить осторожность. Прием НДХА приводит к транзиторному повышению печеночных трансаминаз, поэтому требуется тщательный мониторинг этих показателей до начала терапии и через определенные интервалы времени [48].

В целом терапия НДХА хорошо переносится, однако отмечается ряд побочных эффектов, встречающихся у большинства пациентов. Основной дозозависимый побочный эффект – ПН, особенно выраженная у больных с синдромом MELAS при ежедневном пероральном приеме на протяжении длительного времени [20]. Как при пероральном приеме, рекомендуемом по циклической схеме, так и при внутривенном введении, для снижения проявлений ПН используют сопроводительную терапию  $\alpha$ -липоевой кислотой [20, 49]. НДХА-индуцированный делирий отмечался у некоторых пациентов, однако это проявление также носило обратимый характер и исчезало после отмены терапии [8]. Рекомендуется избегать терапии НДХА у пациентов, принимающих бензодиазепины и любые другие препараты с потенциальными побочными эффектами со стороны нервной системы.

В первой фазе клинических испытаний при пероральном приеме НДХА у взрослых с рецидивирующими опухолями мозга было установлено, что у носителей дикого гаплотипа EGT изоформы  $\zeta$ -1 глутатионтрансферазы/малеилацетатацетилазы (ГТ $\zeta$ 1/МААИ) отмечался более быстрый его плазменный клиренс [47]. У одного из пациентов с гаплотипом EGM отмечали более высокие уровни НДХА в плазме крови, чем у других исследуемых, в связи с чем отмечалась более выраженная ПН. Полученные данные свидетельствуют о важности представлений о генотипах ГТ $\zeta$ 1/МААИ при назна-

чении НДХА перорально.

Также известно, что при комбинировании химиотерапии с НДХА повышается риск развития синдрома острого лизиса опухоли (СОЛО), что наиболее часто встречается у пациентов с лейкемией и лимфомами, а также при больших опухолях вследствие чрезвычайно быстрой гибели клеток [35]. Необходим тщательный мониторинг симптомов СОЛО, таких как лихорадка, озноб, потливость, кровотечение из распадающейся опухоли, дисбаланс натрия, сердечные аритмии и нарушение функции почек.

Таким образом, НДХА показал свою эффективность при широком спектре состояний и заболеваний, сопровождающихся митохондриальной дисфункцией, – от врожденного лактатацидоза и тканевой гипоксии до опухолевой патологии. Результаты параллельно проводимых испытаний на клеточных линиях самых разнообразных бластом тому подтверждение. Продолжающиеся экспериментально-клинические исследования в этом направлении являются перспективными и могут быть полезны для более глубокого понимания механизмов действия этой органической соли на клеточном и субклеточном уровне, а также возможностей сочетания различных видов лечения и их комбинаций с НДХА для взаимного потенцирования позитивного эффекта в лечении опухолей.

Работа выполнена при поддержке государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации (от 28.01.2015 г. ч. 1, раздел 1) «Осуществление прикладных научных исследований, в том числе проведение доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов».

### ЛИТЕРАТУРА

1. Васляева С. Н., Люсов В. А., Цыганкова О. В., Гордеев И. Г., Волов Н. А. Безболевая ишемия миокарда: патогенетические и патофизиологические механизмы. Традиционные и метаболические аспекты терапии // Российский кардиологический журнал. – 2004. – № 4(48). – С. 74–83.
2. Мануйлов А. М., Попов К. А., Цымбалюк И. Ю., Литвинова М. Г., Хубиева Ф. У. Шестопалов А. В. Биологическая активность дихлорацетата натрия: концепции и механизмы (обзор литературы) // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – № 6 (161). – С. 156–163.
3. Сорокіна Л., Білюк А., Хижняк С. Вплив натріїв дихлорацетату на перебіг проокисно-антиоксидантних процесів в організмі мишей з саркомою 37 // Біологія. – 2011. – Випуск 57. – С. 35–37.
4. Сорокіна Л. В., Хижняк С. В., Діденко Г. В., Степанова Л. І., Капля О. А. Структурний стан клітинних мембран саркоми 37 в динаміці росту // Фізика живого. – 2010. – Т. 18. № 3. – С. 83–88.
5. Archer S. L., Weir E. K., Wilkins M. R. The basic science of pulmonary arterial hypertension for clinicians: new concepts and experimental therapies // Circulation. – 2010. – Vol. 121. № 18. – P. 2045–2066.
6. Barsan W. G. Treatment of cerebral ischemia with

dichloroacetate // United States Patent Number: 4,631,294. – Date of Patent: Dec. 23, 1986. – Appl. No.: 752,091. – Filed: Jul. 5, 1985.

7. Bonnet S., Archer S. L., Allalunis-Turner J., Haromy A., Beaulieu C., Thompson R. et al. A mitochondria-K<sup>+</sup> channel axis is suppressed in cancer and its normalization promotes apoptosis and inhibits cancer growth // *Cancer Cell*. – 2007. – Vol. 11. № 1. – P. 37–51.

8. Brandsma D., Dorlo T. P., Haanen J. H., Beijnen J. H., Boogerd W. Severe encephalopathy and polyneuropathy induced by dichloroacetate // *Journal of Neurology*. – 2010. – Vol. 257. № 12. – P. 2099–2100.

9. Cao W., Yacoub S., Shiverick K. T., Namiki K., Sakai Y., Porvasnik S. et al. Dichloroacetate (DCA) sensitizes both wild-type and over expressing Bcl-2 prostate cancer cells in vitro to radiation // *The Prostate*. – 2008. – Vol. 68. № 11. – P. 1223–1231.

10. De Stefano N., Matthews P. M., Ford B. et al. Short-term dichloroacetate treatment improves indices of cerebral metabolism in patients with mitochondrial disorders // *Neurology*. – 1995. – Vol. 45. № 6. – P. 1193–1198.

11. Dhar S., Lippard S. J. Mitaplatin, a potent fusion of cisplatin and the orphan drug dichloroacetate // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2009. – Vol. 106. № 52. – P. 22199–22204.

12. Duncan G. E., Perkins L. A., Theriaque D. W., Neiberger R. E., Stacpoole P. W. Dichloroacetate therapy attenuates the blood lactate response to submaximal exercise in patients with defects in mitochondrial energy metabolism // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2004. – Vol. 89. № 4. – P. 1733–1738.

13. Fereidoonzhad M., Faghhi Z., Mojaddami A., Tabaei S. M. H., Rezaei Z. Novel approach synthesis, molecular docking and cytotoxic activity evaluation of N-phenyl-2,2-dichloroacetamide derivatives as anticancer agents // *Journal of Sciences, Islamic Republic of Iran*. – 2016. – Vol. 27. № 1. – P. 39–49.

14. Fiebigler W., Olszewski U., Ulsperger E., Geissler K., Hamilton G. In vitro cytotoxicity of novel platinum-based drugs and dichloroacetate against lung carcinoid cell lines // *Clinical & translational oncology*. – 2011. – Vol. 13. № 1. – P. 43–49.

15. Flavin D. Medullary thyroid carcinoma relapse reversed with dichloroacetate: a case report // *Oncology Letters*. – 2010. – Vol. 1. № 5. – P. 889–891.

16. Heshe D., Hoogestraat S., Brauckmann C., Karst U., Boos J., Lanvers-Kaminsky C. Dichloroacetate metabolically targeted therapy defeats cytotoxicity of standard anticancer drugs // *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. – 2011. – Vol. 67. № 3. – P. 647–655.

17. Ishiguro T., Ishiguro R., Ishiguro M., Iwai S. Co-treatment of dichloroacetate and omeprazole dramatically reduced the pain of pancreatic and bile duct cancer; possible blockade of their invasion // *Abdominal Oncology*. – 2013. – Vol. 1. – P. 1–4.

18. Ishiguro T., Ishiguro R., Ishiguro M., Iwai S. Co-treatment of dichloroacetate, omeprazole and tamoxifen exhibited synergistically antiproliferative effect on malignant tumors: in vivo experiments and a case report // *Hepatogastroenterology*. – 2012. – Vol. 59. № 116. – P. 994–996.

19. Jung G. -S., Jeon J. -H., Choi Y. -K., Jang S. Y., Park S. Y., Kim S. -W., Byun J. -K., Kim M. -K., Lee S., Shin E. -C., Lee I. -K., Kang Y. N., Park K. -G. Pyruvate dehydrogenase kinase regulates hepatitis C virus replication // *Scientific Reports*. – 2016. – Vol. 6. – Article number 30846.

20. Kaufmann P., Engelstad K., Wei Y., Jhung S., Sano M. C., Shungu D. C. et al. Dichloroacetate causes toxic neuropathy in MELAS: a randomized, controlled clinical trial // *Neurology*. – 2006. – Vol. 66. № 3. – P. 324–330.

21. Khan A. Case report of long term complete remission of metastatic renal squamous cell carcinoma after palliative radiotherapy and adjuvant dichloroacetate // *Advances in Cancer: Research & Treatment*. – 2012. – Vol. 2012. – Article ID 441895.

22. Khan A. Use of oral dichloroacetate for palliation of leg pain arising from metastatic poorly differentiated carcinoma: a case report // *Journal of Palliative Medicine*. – 2011. – Vol. 14. № 8. – P. 973–977.

23. Kinnaird A., Dromparis P., Haromy A., Bowers L., Hashimoto K., Sutendra G. et al. Dichloroacetate is a novel therapy for renal cell carcinoma // *The Journal of Urology*. – 2012. – Vol. 187. № 4. – P. e120–e121.

24. Kinnaird A., Dromparis P., Saleme B., Gurtu V., Watson K., Paulin R., Zervopoulos S., Stenson T., Sutendra G., Pink D. B., Carmine-Simmen K., Moore R., Lewis J. D., Michelakis E. D. Metabolic modulation of clear-cell renal cell carcinoma with dichloroacetate, an inhibitor of pyruvate dehydrogenase kinase // *European Urology*. – 2016. – Vol. 69. № 4. – P. 734–744.

25. Kluza J., Corazao-Rozas P., Touil Y., Jendoubi M., Maire C., Guerreschi P. et al. Inactivation of the HIF-1 $\alpha$ /PDK3 signaling axis drives melanoma toward mitochondrial oxidative metabolism and potentiates the therapeutic activity of pro-oxidants // *Cancer Research*. – 2012. – Vol. 72. № 19. – P. 5035–5047.

26. Kwitniewski M., Moan J., Juzeniene A. Metabolic-targeted therapy with dichloroacetate (DCA): a novel treatment strategy to improve the outcome of photodynamic therapy // *Photochemical & Photobiological Sciences*. – 2011. – Vol. 10. № 1. – P. 25–28.

27. Li T., Schultz I., Keys D. A., Campbell J. L., Fisher J. W. Quantitative evaluation of dichloroacetic acid kinetics in human – a physiologically based pharmacokinetic modeling investigation // *Toxicology*. – 2008. – Vol. 245. № 1–2. – P. 35–48.

28. Ludvik B., Peer G., Berzlanovich A., Stifter S., Graf H. Effects of dichloroacetate and bicarbonate on haemodynamic parameters in healthy volunteers // *Clinical Science*. – 1991. – Vol. 80. № 1. – P. 47–51.

29. Madhok B. M., Yeluri S., Perry S. L., Hughes T. A., Jayne D. G. Dichloroacetate induces apoptosis and cell-cycle arrest in colorectal cancer cells // *British Journal of Cancer*. – 2010. – Vol. 102. № 12. – P. 1746–1752.

30. Michelakis E. D., Sutendra G., Dromparis P., Webster L., Haromy A., Niven E. et al. Metabolic modulation of glioblastoma with dichloroacetate // *Science Translational Medicine*. – 2010. – Vol. 2. № 31. – P. 31ra34.

31. Michelakis E. D., Webster L., Mackey J. R. Dichloroacetate (DCA) as a potential metabolic-targeting therapy for cancer // *British Journal of Cancer*. – 2008. – Vol. 99. № 7. – P. 989–994.

32. Ohashi T., Akazawa T., Aoki M., Kuze B., Mizuta K., Ito Y., Inoue N. Dichloroacetate improves immune dysfunction caused by tumor-secreted lactic acid and increases antitumor immunoreactivity // *International Journal of Cancer*. – 2013. – Vol. 133. № 5. – P. 1107–1118.

33. Olszewski U., Poulsen T. T., Ulsperger E., Poulsen H. S., Geissler K., Hamilton G. In vitro cytotoxicity of combinations of dichloroacetate with anticancer platinum compounds // *Clinical*

- Pharmacology: Advances and Applications. – 2010. – Vol. 2. – P. 177–183.
34. Pfeiffer G., Majamaa K., Turnbull D. M. et al. Treatment for mitochondrial disorders // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2012. – № 4. – CD004426.
  35. Rajendran A., Bansal D., Marwaha R. K., Singhi S. C. Tumor lysis syndrome // *The Indian Journal of Pediatrics*. – 2013. – Vol. 80. № 1. – P. 50–54.
  36. Ribes G., Valette G., Loubatieres-Mariani M. -M. Metabolic effects of sodium dichloroacetate in normal and diabetic dogs // *Diabetes*. – 1979. – Vol. 28. № 9. – P. 852–857.
  37. Roh J. - L., Park J. Y., Kim E. H., Jang H. J., Kwon M. Activation of mitochondrial oxidation by PDK2 inhibition reverses cisplatin resistance in head and neck cancer // *Cancer Letters*. – 2016. – Vol. 371. № 1. – P. 20–29.
  38. Rozier M. D., Zata V. J., Ellsworth M. L. Lactate interferes with ATP release from red blood cells // *The American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*. – 2007. – Vol. 292. № 6. – P. H3038-H3042.
  39. Saed G. M., Fletcher N. M., Jiang Z. L., Abu-Soud H. M., Diamond M. P. Dichloroacetate induces apoptosis of epithelial ovarian cancer cells through a mechanism involving modulation of oxidative stress // *Reproductive Sciences*. – 2011. – Vol. 18. № 12. – P. 1253–1261.
  40. Shahrzad S., Lacombe K., Adamcic U., Minhas K., Coomber B. L. Sodium dichloroacetate (DCA) reduces apoptosis in colorectal tumor hypoxia // *Cancer Letters*. – 2010. – Vol. 297. № 1. – P. 75–83.
  41. Shen H., Decollogne S., Dilda P. J., Hau E., Chung S. A., Luk P. P., Hogg P. J., McDonald K. L. Dual-targeting of aberrant glucose metabolism in glioblastoma // *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. – 2015. – Vol. 34. № 1. – Article 14.
  42. Shen Y., Fan H., Ou D., Liao S., Cheng A. et al. Dichloroacetate (DCA) enhances activities of sorafenib against hepatocellular carcinoma (HCC) via modulation of aberrant cellular metabolism of HCC cells // *Molecular Cancer Therapeutics*. – 2009. – Vol. 8. № 12 (Suppl.). – Abstract B97.
  43. Shen Y. C., Ou D. L., Hsu C., Lin K. L., Chang C. Y., Lin C. Y. et al. Activating oxidative phosphorylation by a pyruvate dehydrogenase kinase inhibitor overcomes sorafenib resistance of hepatocellular carcinoma // *British Journal of Cancer*. – 2013. – Vol. 108. № 1. – P. 72–81.
  44. Stacpoole P. W. Review of the pharmacologic and therapeutic effects of diisopropylammonium dichloroacetate (DIPA) // *The Journal of Clinical Pharmacology*. – 1969. – Vol. 9. № 5. – P. 282–291.
  45. Stacpoole P. W. The pharmacology of dichloroacetate // *Metabolism – Clinical and Experimental*. – 1989. – Vol. 38. № 11. – P. 1124–1144.
  46. Stacpoole P. W. Treatment of hyperlipoproteinemia with a dichloroacetate salt // *United States Patent Number: 4,122,188*. – Date of Patent: Oct. 24, 1978. – Appl. №: 828, 677. – Filed: Aug. 29, 1977.
  47. Stacpoole P. W., Dunbar E. M., Shroads A. L., Coats B. S., Langaee T. Predictability of glutathione transferase zeta 1 haplotype on kinetics of dichloroacetate in human trials // *Drug Metabolism Reviews*. – 2011. – Vol. 43. – Suppl. 2. – P. 181–182.
  48. Stacpoole P. W., Henderson G. N., Yan Z., Cornett R., James M. O. Pharmacokinetics, metabolism and toxicology of dichloroacetate // *Drug Metabolism Reviews*. – 1998. – Vol. 30. № 3. – P. 499–539.
  49. Stacpoole P. W., Kerr D. S., Barnes C., Bunch S. T., Carney P. R., Fennell E. M. et al. Controlled clinical trial of dichloroacetate for treatment of congenital lactic acidosis in children // *Pediatrics*. – 2006. – Vol. 117. № 5. – P. 1519–1531.
  50. Stacpoole P. W., Nagaraja N. V., Hutson A. D. Efficacy of dichloroacetate as a lactate-lowering drug // *Journal of Clinical Pharmacology*. – 2003. – Vol. 43. № 7. – P. 683–691.
  51. Strum S. B., Adalsteinsson O., Black R. R., Segal D., Peress N. L., Waldenfels J. Case report: sodium dichloroacetate (DCA) inhibition of the "Warburg effect" in a human cancer patient: complete response in non-Hodgkin's lymphoma after disease progression with rituximab-CHOP // *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*. – 2013. – Vol. 45. № 3. – P. 307–315.
  52. Sun R. C., Board P. G., Blackburn A. C. Targeting metabolism with arsenic trioxide and dichloroacetate in breast cancer cells // *Molecular Cancer*. – 2011. – Vol. 10. – Article 142.
  53. Sun R. C., Fadia M., Dahlstrom J. E., Parish C. R., Board P. G., Blackburn A. C. Reversal of the glycolytic phenotype by dichloroacetate inhibits metastatic breast cancer cell growth in vitro and in vivo // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2010. – Vol. 120. № 1. – P. 253–260.
  54. Tong J., Xie G., He J., Li J., Pan F., Liang H. Synergistic antitumor effect of dichloroacetate in combination with 5-fluorouracil in colorectal cancer // *Journal of Biomedicine & Biotechnology*. – 2011. – Vol. 2011. – Article ID 740564.
  55. Valauri-Orton A., Bschorer F., Bernd K. K. Dichloroacetate decreases cell health and activates oxidative stress defense pathways in rat alveolar type II pneumocytes // *BioMed Research International*. – 2015. – Vol. 2015. – Article ID 129031.
  56. Vella S., Conti M., Tasso R., Cancedda R., Pagano A. Dichloroacetate inhibits neuroblastoma growth by specifically acting against malignant undifferentiated cells // *International Journal of Cancer*. – 2012. – Vol. 130. № 7. – P. 1484–1493.
  57. Vissing J., Gansted U., Quistorff B. Exercise intolerance in mitochondrial myopathy is not related to lactic acidosis // *Annals of Neurology*. – 2001. – Vol. 49. № 5. – P. 672–676.
  58. Wargovich T. J., MacDonald R. G., Hill J. A., Feldman R. L., Stacpoole P. W., Pepine C. J. Myocardial metabolic and hemodynamic effects of dichloroacetate in coronary artery disease // *The American Journal of Cardiology*. – 1988. – Vol. 61. № 1. – P. 65–70.
  59. Washington J. T., Quintyne N. J. Dichloroacetate induces different rates of cell death in cancer and noncancer cell lines in vitro // *Tumori*. – 2012. – Vol. 98. № 1. – P. 142–151.
  60. Wong J. Y., Huggins G. S., Debidda M., Munshi N. C., De Vivo I. Dichloroacetate induces apoptosis in endometrial cancer cells // *Gynecologic Oncology*. – 2008. – Vol. 109. № 3. – P. 394–402.
  61. Xiao H., Yan L., Zhang Y., Qi R., Li W., Wang R. et al. A dual-targeting hybrid platinum (IV) prodrug for enhancing efficacy // *Chemical Communications*. – 2012. – Vol. 48. № 87. – P. 10730–10732.
  62. Xiao L., Li X., Niu N., Qian J., Xie G., Wang Y. Dichloroacetate (DCA) enhances tumor cell death in combination with oncolytic adenovirus armed with MDA-7/IL-24 // *Molecular and Cellular Biochemistry*. – 2010. – Vol. 340. № 1. – P. 31–40.
  63. Xie J., Wang B. S., Yu D. H., Lu Q., Ma J., Qi H. et al. Dichloroacetate shifts the metabolism from glycolysis to glucose oxidation and exhibits synergistic growth inhibition with cisplatin in

HeLa cells // International Journal of Oncology. – 2011. – Vol. 38. № 2. – P. 409–417.

64. Xue X., You S., Zhang Q., Wu Y., Zou G. Z., Wang P. C. *et al.* Mitaplatin increases sensitivity of tumor cells to cisplatin by inducing mitochondrial dysfunction // Molecular Pharmaceutics. – 2012. – Vol. 9. № 3. – P. 634–644.

65. Zajac J., Kostrhunova H., Novohradsky V., Vrana O., Raveendran R., Gibson D., Kasparkova J., Brabec V. Potentiation of

mitochondrial dysfunction in tumor cells by conjugates of metabolic modulator dichloroacetate with a Pt(IV) derivative of oxaliplatin // Journal of Inorganic Biochemistry. – 2016. – Vol. 156. – P. 89–97.

66. Zhang N., Palmer A. F. Development of a dichloroacetic acid-hemoglobin conjugate as a potential targeted anti-cancer therapeutic // Biotechnology and Bioengineering. – 2011. – Vol. 108. № 6. – P. 1413–1420.

Поступила 30.12.16