

RADIOBIOLOGICAL EFFECTS OF THE COMBINED ACTION OF 1- β -D-ARABINOFURANOSYLCYTOSINE AND PROTON RADIATION ON B16 MELANOMA *IN VIVO*

I. A. Zamulaeva^{a,b,1}, *O. N. Matchuk*^{a,b}, *E. I. Selivanova*^a,
A. O. Yakimova^a, *V. A. Mosina*^a, *S. N. Koryakin*^{a,c}, *A. D. Kaprin*^{a,d},
A. V. Boreyko^b, *A. N. Bugay*^b, *V. N. Chaurov*^b, *E. A. Krasavin*^b

^a A.Tsyb Medical Radiological Research Centre — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russia

^b Joint Institute for Nuclear Research, Dubna

^c Obninsk Institute of Nuclear Power Engineering — Branch of the National Research Nuclear University MEPhI, Obninsk, Russia

^d RUDN University, Moscow

Taking into account the previously obtained data on the ability of 1- β -D-arabinofuranosylcytosine (AraC) to significantly increase the number of DNA double-strand breaks after cell culture exposure to ionizing radiation *in vitro*, the aim of this study was to evaluate the combined action of this compound and proton radiation at a focal dose of 10 Gy on B16 melanoma growth and a number of processes associated with the radiation response of the tumor — in comparison with those after single irradiation with a proton beam *in vivo*. Significant tumor growth inhibition was established in both groups of irradiated animals in comparison with the control; the most pronounced effect was observed with combined exposure. Molecular cell parameters of cell death and proliferative activity changed approximately to the same extent after the studied exposures compared with the control. However, the proportion of cancer stem cells was reduced by 3.1 times after combined exposure compared with single irradiation ($p = 0.003$), which, at least in part, explains the greatest inhibition of tumor growth after irradiation in the presence of AraC.

На основании полученных ранее данных о способности 1- β -D-арабинофуранозилцитозина (АраЦ) существенно повышать количество двунитевых повреждений ДНК при действии ионизирующих излучений на клеточные культуры *in vitro* в работе была поставлена цель оценить влияние комбинированного действия этого соединения и протонного излучения в очаговой дозе 10 Гр на рост меланомы линии В16 и ряд процессов, связанных с радиационным ответом опухоли, и сравнить их с таковыми после одиночного облучения пучком протонов *in vivo*. Установлено значительное торможение роста опухоли в обеих группах облученных животных относительно контрольных, при этом наиболее выраженный эффект отмечался при комбинированном воздействии. Молекулярно-клеточные показатели клеточной гибели и пролиферативной

¹E-mail: zamulaeva@mail.ru

активности изменялись примерно в одинаковой степени после изучаемых воздействий по сравнению с контролем. Однако доля опухолевых стволовых клеток была снижена в 3,1 раза после комбинированного воздействия по сравнению с одиночным облучением ($p = 0,003$), что, по крайней мере частично, объясняет эффект наибольшего торможения опухолевого роста именно при облучении на фоне АраЦ.

PACS: 87.53.-j; 87.19.xj

Received on August 11, 2022.