УДК 57.084.1

Гуринович Т. А.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ С ХИМИОПРЕПАРАТАМИ В ОПЫТАХ *IN VIVO*

Институт физиологии НАН Беларуси, 220072, г. Минск, ул. Академическая 28, Беларусь; e-mail: gurinovich.tanya@gmail.com

Цель работы заключалась в оценке эффективности сочетанного применения гетероциклических соединений с химиопрепаратами на продолжительность жизни мышей-опухоленосителей линии Af. В результате проведенных исследований было устанослено, что, эффективность противоопухолевого действия химиопрепаратов сохраняется даже при снижении их дозировке в несколько раз при условии их сочетания с гетероциклическими соединениями в тех дозировках, которые индифферентны для опухолевых клеток. В частности, при применении метотрексата в десятикратно уменьшенной дозировке совместно с протестированными гетероциклическими соединениями (PS2150) достигается противоопухолевый эффект сопоставимый с тем, который наблюдается при применении химиопрепаратов в рекомендованных международным сообществом дозировках.

Онкологическая заболеваемость постоянно растет и является второй из основных причин смерти в мире, после сердечно-сосудистой патологии по данным ВОЗ [1]. Лечение злокачественных новообразований посредством цитостатических средств вызывает различные побочные эффекты и фатальные токсические осложнения. Высокая резистентность клеток злокачественных новообразований к химиопрепаратам, присутствие в неоплазме мультипотентных химио- и радиоустойчивых стволовых клеток, метастазирование и рецидивирование опухолей требуют поиска новых подходов для повышения селективного ингибирования роста опухолей [2,3].

Цель работы заключалась в оценке эффективности сочетанного применения гетероциклических соединений с химиопрепаратами на продолжительность жизни мышей-опухоленосителей линии Af.

Материалы и методы. Исследования выполнены на мышах линии Af (самцы, 2-3-месячного возраста, весом 18 – 21 г), склонных к спонтанному образованию опухолей преимущественно в легочной ткани. В экспериментах также проводили моделирование асцитной карциномы Эрлиха (АКЭ). Для этого использовали гипердиплоидный штамм асцитной карциномы Эрлиха. Опухолевые клетки вводили внутрибрюшинно однократно (4,6 млн. клеток на 1 особь). Через семь дней после прививки опухоли начинали курс химиотерапии (трехкратное внутримышечное введение метотрексата (Methotrexate-Ebewe) в рассчитанных терапевтических дозировках, с интервалом в семь дней (согласно аннотации к препарату) [4]. Дизайн опытов включал помимо контрольных животных также сочетание химиопрепарата с гетероциклическими соединениями в различных концентрациях. При комбинации гетероциклов с химиопрепаратами концентрации последних десятикратно уменьшали относительно той дозировки, которая рекомендуется международным сообществом для терапии пациентов с новообразованиями.

Первую группу (группа №1, n=10) составляли мыши с привитой АКЭ, которые не получали химиопрепарат и гетероциклические соединения. Вторая группа (группа №2, п=10) – мыши с привитой АКЭ, получавшие метотрексат в рассчитанной терапевтической дозировке (117мкг на мышь). Группа 3 (n=10) - мыши с привитой АКЭ, получавшие метотрексат в 10-кратно уменьшенной от рассчитанной терапевтической дозировки (11,7 мкг на мышь). Группа 4 (n=10) - мыши с привитой АКЭ, получавшие метотрексат в 10-кратно уменьшенной от рассчитанной терапевтической дозировки в сочетании с гетероциклом PS2150 0,001мг. Группа 5 (n=10) - мыши с привитой АКЭ, получавшие метотрексат в 10-кратно уменьшенной от рассчитанной терапевтической дозировки в сочетании с гетероциклом МИВ34 0,1мг. Группа 6 (n=10) - мыши с привитой АКЭ, получавшие метотрексат в 10-кратно уменьшенной от рассчитанной терапевтической дозировки в сочетании с гетероциклом МИВ34 0,01 Mг.

Противоопухолевые эффекты сочетанного действия препаратов оценивали по продолжительности жизни мышей. Статистический анализ результатов выполняли с помощью Statistica (версия 6.0). Рассчитывали среднее арифметическое значение и стандартную ошибку средней. Сравнение между группами проводили с помощью t-критерия Стьюдента. Отличия относили к категории статистически значимых при p < 0.05.

Гетероциклические соединения предоставлены для испытаний член-корреспондентом Национальной академии наук Беларуси, доктором химических наук, профессором Поткиным Владимиром Ивановичем.

Результаты. В группе мышей №2 после имплантации клеток АКЭ и введения метотрексата в дозировке, рекомендуемой международным сообществом, средняя продолжительность жизни составила 55,8±7,06 суток, что значительно меньше (p <0,05) нежели в группе №1 у мышей без химиотерапии (средняя продолжительность жизни составила 107,7±17 суток) (рисунок 1). Парадоксальное сокращение продолжительности жизни мышей в группе №1 с введением химиопрепарата можно объяснить выраженным токсическим действием химиопрепарата. В данном примере еще раз ярко проявился побочный эффект химиопрепаратов на мелких лабораторных животных, защитные механизмы которых при действии токсических субстанций уступают таковым у человека.

В экспериментальных группах (№№ 4, 5), в которых осуществляли введение метотрексата в сочетании с гетероциклическими соединениями средняя продолжительность жизни была выше, чем в группах №1 (только прививали АКЭ) и 2 (прививали АКЭ и вводили метотрексат в дозировках, рекомендованных международным сообществом) (p <0,05), и составляла 144,8±25,7 суток и 166±27,1 суток соответственно с указанными выше номерами групп.

В экспериментальных группах (№№3, 6) при сочетанном введении метотрексата с гетероциклическими соединениями средняя продолжительность была выше (p < 0,05), чем в группе №2, в которой химиопрепарат применялся в соответствии с утверждёнными международным сообществом схемами (118 ± 16 суток и $123,5\pm11$ суток соответственно с указанными выше номерами групп). На этом основании можно сделать вывод, что при сочетанном применении метотрексата с гетероциклическими соединениями наблюдается увеличение продолжительности жизни мышей.

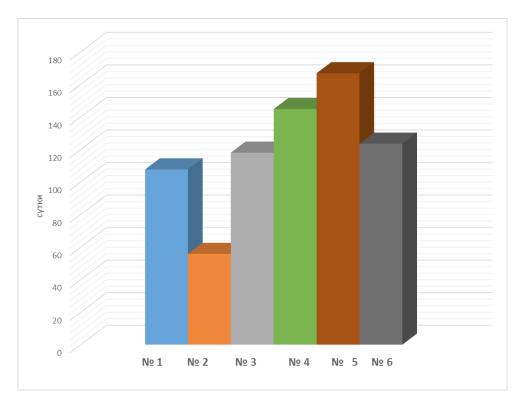


Рисунок 1 – Средняя продолжительность жизни мышей линии Af.

(№1 - группа мышей с привитой АКЭ; №2 - мыши с привитой АКЭ, получавшие метотрексат в рассчитанной терапевтической дозировке (117мкг на мышь); № 3- мыши с привитой АКЭ, получавшие метотрексат в 10-кратно уменьшенной от рассчитанной терапевтической дозировки (11,7 мкг на мышь); №4 - мыши с привитой АКЭ, получавшие метотрексат в 10-кратно уменьшенной от рассчитанной терапевтической дозировки в сочетании с гетероциклом PS2150 0,001мг; № 5 - мыши с привитой АКЭ, получавшие метотрексат в 10-кратно уменьшенной от рассчитанной терапевтической дозировки в сочетании с гетероциклом МИВ34 0,1мг; №6 - мыши с привитой АКЭ, получавшие метотрексат в 10-кратно уменьшенной от рассчитанной терапевтической дозировки в сочетании с гетероциклом МИВ34 0,01мг

Вывод.

Эффективность противоопухолевого действия химиопрепаратов сохраняется даже при снижении их дозировке в несколько раз при условии их сочетания с гетероциклическими соединениями в тех дозировках, которые индифферентны для опухолевых клеток. В частности,

при применении метотрексата в десятикратно уменьшенной дозировке совместно с протестированными гетероциклическими соединениями (PS2150) достигается противоопухолевый эффект сопоставимый с тем, который наблюдается при применении химиопрепаратов в рекомендованных международным сообществом дозировках.

Список литературы

- 1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11
- 2. Prochazkova, J. Multidrug resistance-associated ABC transporters too much of one thing, good for nothing / Prochazkova J., Lanova M., Pachernik J. // Biomolecular Concepts, 2012. Vol. 3, P. 319–331
- 3. Li, Ying-Jie Autophagy and multidrug resistance in cancer / Ying-Jie Li, Yu-He Lei, Nan Yao, Chen-Ran Wang, Nan Hu, Wen-Cai Ye, Dong-Mei Zhang, Zhe-Sheng Chen // Chin J Cancer. − 2017. − Vol.36, №1. − P.52-62.
- 4. Хабриев, Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ // Второе изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 2005. 832 с.

Gurinovich T.A.

ASSESSMENT OF EFFICIENCY OF COMBINED APPLICATION OF HETEROCYCLIC COMPOUNDS WITH CHEMICAL DRUGS IN VIVO

The Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus
Summary

The aim of the study was to assess the effectiveness of combined use of heterocyclic compounds with chemotherapy drugs for the lifespan of Af-line tumor carrier mice. The study showed that effectiveness of antineoplastic action of chemotherapy drugs is preserved even with a decrease in their dosage by several times provided that they are combined with heterocyclic compounds in the dosages that are indifferent to tumor cells. In particular, with the use of methotrexate in a ten-fold reduced dosage, together with the tested heterocyclic compounds (PS2150), an anti-tumor effect, comparable to that observed with the use of chemotherapy drugs in the dosages recommended by the international community, is achieved.

DOI: 10.31882/2311-4711.2018.24.9