<http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2618-8783-2019-4-1-109-112>

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АНТИБЛАСТОМНОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНОГО АМИНОХРОМЕНА НА МОДЕЛИ КАРЦИНОМЫ ЛЁГКОГО

Зобнина¹ Т.А., Максимкин¹ А.И., Краско¹ М.О., Дудина¹ М.О., Сулова² И.Р.

¹ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», г. Саранск, Российская Федерация

²ФГАОУ ВО Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), г. Москва, Российская Федерация

Аннотация. В экспериментальных исследованиях на 30 линейных иммунодефицитных мышях C₅₇Bl/6 мужского пола весом 19-22 грамма с карциномой лёгкого Lewis изучена антибластомная активность производного аминохромена, имеющего лабораторный шифр ЛХТ-14-10. Внутривенное введение изучаемого соединения в дозе 50 мг/кг в сутки на протяжении 5 суток, начиная с 72 часов после трансплантации опухолевых клеток, сопровождается статистически значимым снижением объёма опухоли в сравнении с животными контрольной группы и группой животных, получавших препарат сравнения цисплатин в эквитоксической дозе, на 14-х и 22-х сутках эксперимента. В эти же временные промежутки увеличивался индекс торможения роста опухоли под действием исследуемого производного аминохромена. Установлено снижение объёма метастатического поражения лёгких в сравнении с мышами группы контроля и группы препарата сравнения. Следовательно, соединение ЛХТ-14-10 обладает антибластомной активностью в отношении карциномы лёгкого.

Ключевые слова: ЛХТ-14-10, производное аминохромена, антибластомная активность, цисплатин, карцинома лёгкого Lewis, внутривенное введение.

Введение. Онкологические заболевания представляют серьёзную медико-социальную проблему. Они стоят на 2 месте [2] по причине смертности населения после сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время в связи с широкой распространённостью курения и загрязнения вдыхаемого воздуха особое место приобретает проблема рака респираторного тракта. Рак лёгкого формируется вследствие изменения генома и фенотипа эпителиальной клетки под воздействием канцерогена, в результате образуется латентная раковая клетка [1]. При хроническом повторном попадании повреждающих агентов в организм происходят дальнейшие генные нарушения, активирующие «раковые гены», что в конечном итоге приводит к размножению раковых клеток и нарастанию их злокачественности [5]. Наиболее часто встречающейся формой заболевания является немелкоклеточный рак лёгкого (80% от всех случаев заболевания), при этом лидирующие места занимает аденокарцинома (40% всех случаев онкологического повреждения органа). Выбор методов лечения определяется рядом факторов: гистологической формой опухоли, стадией развития, молекулярно-генетической характеристикой опухолевых клеток, общим состоянием органов и систем организма пациента, комплаентностью [8]. В настоящее время существует большой спектр методов лечения рака лёгкого - хирургические, химиотерапевтические,

лучевые, их комбинации [7]. Однако актуальной остаётся проблема создания высоких концентраций препарата в лёгочной ткани [4]. Современные фармакотерапевтические подходы базируются на механизмах развития опухоли, определяя сущность персонализированной направленной терапии. Подобные методы позволят воздействовать на конкретные биологические мишени, продлить жизнь пациентам, использовать терапевтический подход [6] в качестве альтернативы хирургическому лечению.

Целью настоящего исследования явилось изучение антибластомной активности производного аминокромена ЛХТ-14-10.

Материалы и методы исследования. Исследование проведено в лаборатории специфической фармакологической активности лекарственных средств университета с соблюдением требований приказа Министерства Здравоохранения России №199н от 01.04.2016 г. «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики», Европейской конвенции по защите позвоночных животных, основываясь на принципах гуманного обращения с подопытными животными. Протоколы лабораторных экспериментов прошли этическую экспертизу на заседании Локального этического комитета Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва». Объектом исследования явилось производное аминокромена, имеющее лабораторный шифр ЛХТ-14-10, синтезированное в отделе химии и технологии синтетических лекарственных средств АО «ВНЦ БАВ» (Старая Купавна, Московская область, Россия) в виде фармацевтической субстанции (ФС).

Антибластомную активность соединения оценивали на карциноме лёгкого Lewis у линейных иммунодефицитных мышей - самцов C₅₇Bl/6, полученных из питомника SFP лабораторных животных (филиал ФГБУН «Институт биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» РАН) при внутрижелудочном введении ФС (доза 50 мг/кг/сут) и цисплатина (доза составляет 1% от показателя ЛД₅₀ при данном пути введения), объёмом 0,8 - 1,0 мл в крахмальном клейстере, через 72 часа после перевивки опухоли в течение 5 суток. Опухоль формировали подкожной трансплантацией взвеси опухолевых клеток LLC в область бедра задней лапки слева. Антибластомную активность ФС оценивали путём измерения размеров первичного опухолевого узла [3], его массы в конце эксперимента, расчёта индекса торможения роста опухоли (ТРО). Количество метастазов в лёгких подсчитывали после фиксации их в растворе Карнуа с помощью бинокулярной лупы МБС - 9 при увеличении 8*2.

Результаты исследования. Результаты исследования антибластомной активности производного аминокромена на модели карциномы лёгкого Lewis представлены в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика противоопухолевого эффекта производного аминокромена ЛХТ-14-10 при его внутрижелудочном введении мышам с карциномой лёгкого Lewis

Соединение, лекарственный препарат, доза	Объём опухоли в мм ³		Индекс торможения роста опухоли на 22 сутки
	14 сутки	22 сутки	
Контроль (крахмальный клейстер) n=7	4726±24	8577±31	-
Цисплатин (препарат сравнения) n=7 18,0 мг/кг/сут	3252±17*	6684±28*	22,0
Производное с лабораторным шифром ЛХТ-14-10 n=7 50,0 мг/кг/сут	2496±19 ^a	4176±22 ^a	51,3

Примечание: * – различия при сравнении с контролем с LLC статистически достоверны при $p < 0,05$; ^a – различия при сравнении с контролем и цисплатином статистически достоверны при $p < 0,05$ (одномерный дисперсионный анализ, критерий Ньюмена-Кейлса).

Из представленных данных хорошо видно, что внутрижелудочное введение исследуемого соединения в дозе 50 мг/кг/сут на протяжении 5 суток с 72 ч после трансплантации опухолевых клеток животным сопровождается статистически значимыми различиями в объёме опухоли и индексом торможения роста опухоли между группой контроля и группой животных, получавших препарат сравнения цисплатин, на 14-х и 22-х сутках наблюдения.

Результаты исследований антиметастатической активности производного аминокромена на модели карциномы лёгкого Lewis свидетельствуют о статистически значимом снижении частоты метастазирования на 30% по сравнению с группой контроля и на 20% по сравнению с группой животных, получавших цисплатин.

Заключение. Таким образом, анализируя полученные данные, можно сделать вывод, что курсовое (в течение 5 суток) внутрижелудочное введение производного аминокромена ЛХТ-14-10 сопровождается формированием антибластного и антиметастатического эффекта, сопоставимому по своей силе противобластному средству из группы алкилирующих соединений цисплатину. Полученные результаты создают предпосылки для дальнейшего изучения вещества ЛХТ-14-10.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гончаров Ю. Н. Ошибки и трудности диагностики рака легкого // Клиническая медицина. 1994. Т. 72. № 1. С. 61—63.
2. Заболеваемость всего населения России в 2017 году. / Поликарпов А.В., Александрова Г.А. и др. / Статистические материалы Министерства Здравоохранения РФ. – М., 2018. – С. 8-9.
3. Методические рекомендации по доклиническому изучению противоопухолевой активности лекарственных средств / Трещалина Е.М., Жукова О.С., Герасимова Г.К. и др. / Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. Под ред. А.Н. Миронова. – М.: Гриф и К, 2012. – С. 640-654.
4. Anticancer drug-loaded multifunctional nanoparticles to enhance the chemotherapeutic efficacy in lung cancer metastasis / J. Long, T. Cheang, S. Zhuo et al. // J. Nanobiotechnology. – 2014. – Vol. 12. – P. 1-11.
5. Davidson M.R. The pivotal role of pathology in the management of lung cancer / M.R. Davidson, A.F. Gazdar, B.E. Clarke // J. Thorac. Dis. – 2014. –Suppl. 5. – P. 463-478.
6. Expression of class III beta-tubulin is predictive of patient outcome in patients with non-small cell lung cancer receiving vinorelbine-based chemotherapy / P. Seve, S. Isaac, O. Tredan, et al. // Clin. Cancer Res. – 2015. – Vol. 11. – P. 5481-5486.
7. Hammerschmidt S. Lung Cancer: Current Diagnosis and Treatment / S. Hammerschmidt, H. Wirtz // Dtsch. Arztebl. Int. – 2009. – Vol. 106. – P. 809-821.
8. Mind-mapping for lung cancer: towards personalized therapeutics approach / N. Mollberg, M. Surati, C. Demchuk et al. // Adv. Ther. – 2013. – Vol. 28. – P. 173-194.

PATHOGENETICAL ASPECTS OF ANTIBLASTOMA ACTIVITY BY AMINOCHROMENE DERIVATIVE ON LUNG CARCINOMA MODEL

Zobnina¹ T.A., Maximkin¹ A.I., Krasko¹ M.O., Dudina¹ M.O., Suslova² I.R.

¹*National research Mordovia state university, Saransk, Russian Federation*

²*First Moscow state medical university named after I.M. Sechenov, Moscow, Russian Federation*

Annotation. In experiments in 30 linear immunodeficient C₅₇Bl/6 19-22 g mice of men sexes with lung Lewis carcinoma (LLC) antiblastoma activity by aminochromene derivative (LHT-14-10) was studied. Intragastric administration of the substance at a dose of 50 mg/kg per day for 5 days from hour 72 after tumor cell transplantation was accompanied by a statistically significant decrease in tumor volume when compared to the animals in the control group and a group of animals who received cisplatin as a comparative drug in an equitoxic dose on the 14th and 22nd day of observation. At the same time gaps, under the administration of aminochromene derivative, the inhibition index of tumor growth also increased. Volume of metastatic lung injury was established when compared with the mice of the control group and the group of cisplatin on the 21st day of tumor formation. In this way, the compound LHT-14-10 has antiblastomic and antimetastatic activity against lung carcinoma.

Key words: LHT-14-10, aminochromene derivative, antiblastomic activity, cisplatin, lung Lewis carcinoma, intragastric administration.