

УДК 616-035.57.084.1

https://doi.org/10.33619/2414-2948/72/18

ВЛИЯНИЕ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНОГО ПЕКТИНА И МЕТФОРМИНА НА ТОКСИЧНОСТЬ ПАКЛИТАКСЕЛА У КРЫС С КАРЦИНОСАРКОМОЙ УОКЕРА

©*Кудайбергенова И. О.*, ORCID: 0000-0003-3007-8127, д-р мед. наук,
Киргизская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева,
г. Бишкек, Кыргызстан, k_i_o2403@mail.ru

©*Чакеев И. Ш.*, ORCID: 0000-0001-7821-9000, SPIN-код: 9499-9910, канд. мед. наук,
Киргизская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева,
г. Бишкек, Кыргызстан, isk17c@yandex.ru

©*Орозалиев М. Б.*, ORCID: 0000-0003-3007-9014, Киргизская государственная медицинская
академия им. И.К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызстан

©*Асаналиева А.*, Киргизская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева,
г. Бишкек, Кыргызстан, asanalieva.adelya@gmail.com

EFFECT OF LOW-MOLECULAR PECTIN AND METFORMIN ON PACLITAXEL TOXICITY IN RATS WITH WALKER CARCINOSARCOMA

©*Kudaibergenova I.*, ORCID: 0000-0003-3007-8127, Dr. habil., I.K. Akhunbaev Kyrgyz State
Medical Academy, Bishkek, Kyrgyzstan, k_i_o2403@mail.ru

©*Chakeev I.*, ORCID: 0000-0001-7821-9000, I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy,
Bishkek, Kyrgyzstan, isk17c@yandex.ru

©*Orozaliev M.*, ORCID: 0000-0003-3007-9014, I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy,
Bishkek, Kyrgyzstan

©*Asanalieva A.*, I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy,
Bishkek, Kyrgyzstan, asanalieva.adelya@gmail.com

Аннотация. В последнее время особый интерес у исследователей вызывает использование в комбинированной терапии опухолей средств растительного происхождения, обладающих спектром регулирующих эффектов, низкой токсичностью и высокой биологической доступностью, а также препаратов, опосредованно воздействующих на рост и метастазирование опухолевых клеток. В статье представлены результаты экспериментов по изучению комбинированного воздействия метформина, низкомолекулярного пектина и цитостатика — паклитаксела на перевиваемую опухоль — карциносаркому Уокера 256, с целью уменьшения токсического воздействия химиопрепарата. При сочетанном введении пектина и паклитаксела (10 мг/кг), метформина и паклитаксела (10 мг/кг) наблюдалось торможение роста опухоли. На 25 день в первой группе наблюдалась гибель 50% животных, а у остальных 50% наблюдалась полная регрессия опухоли. При однократном введении паклитаксела в разовой дозе 10 мг/кг живого веса 62,5% животных погибали в первые 4 дня. Комбинация препаратов (пектин + метформин + паклитаксел) при различных разовых дозах паклитаксела (10, 20 и 25 мг/кг) оказывала антагонистическое действие, показывая худшие результаты, чем применение каждого из препаратов с цитостатиком в отдельности (гибель животных в сроки от 1 до 6 дней). Таким образом, результаты эксперимента продемонстрировали четкий эффект снижения токсичности при высоких дозах паклитаксела в сочетании с пектином или метформинном.

Abstract. Recently, researchers have been particularly interested in the use of herbal agents in combination therapy of tumors with a spectrum of regulatory effects, low toxicity, and high bioavailability, as well as drugs that indirectly affect the growth and metastasis of tumor cells. The article presents the results of experiments on the study of the combined effect of metformin, low molecular weight pectin and cytostatic agent — paclitaxel on the transplantable tumor — Walker's carcinosarcoma 256, in order to reduce the toxic effect of the chemotherapy drug. With the combined administration of pectin and paclitaxel (10 mg/kg), metformin and paclitaxel (10 mg/kg), inhibition of tumor growth was observed. On the 25th day, the death of 50% of the animals was observed in the first group, and in the remaining 50%, complete tumor regression was observed. With a single administration of paclitaxel at a single dose of 10 mg / kg of live weight, 62.5% of the animals died in the first 4 days. The combination of drugs (pectin + metformin + paclitaxel) at various single doses of paclitaxel (10, 20, and 25 mg/kg) had an antagonistic effect, showing worse results than the use of each drug with a cytostatic alone (death of animals in the period from 1 to 6 days). Thus, the experimental results demonstrated a clear toxicity reduction effect at high doses of paclitaxel in combination with pectin or metformin.

Ключевые слова: пектин, метформин, карциносаркома Уокера 256, паклитаксел.

Keywords: pectin, metformin, Walker's carcinosarcoma 256, paclitaxel.

Проблема повышения эффективности цитотоксической терапии является актуальной в современной медицине. Противоопухолевые лекарственные средства не являются строго специфичными и помимо опухолевой клетки, поражают здоровые ткани организма с высокой фракцией роста (костный мозг, слизистая желудочно-кишечного тракта и др.) Этим определяется наличие практически у всех противоопухолевых средств токсических эффектов.

Известно, что химиотерапевтические средства обладают дозозависимым эффектом: применение цитостатиков в высоких дозах приводит к увеличению вероятности наступления ремиссии и повышению эффективности проводимого лечения. В то же время побочное действие большинства цитостатиков ограничивает их применение и служит показателем к снижению дозы препарата, прерыванию и даже прекращению лечения [1–3].

Перспективными в плане модификации терапии являются препараты из растительного сырья, обладающие рядом преимуществ: они легко усваиваются организмом, не обладают побочным эффектом, очень редко проявляют токсичность. Пектиновые вещества являются иммуностимулирующими растительными полисахаридами с широким спектром физиологической активности, обладают детоксицирующим свойством, способны выводить из организма токсины, тяжелые металлы, радионуклиды и др. [4–6]. Также известно, что антидиабетические препараты группы бигуанидов (метформин, ренформин, буфонин), полученные из травы *Galega officinales* (французская лиана, козья рута) в ряде экспериментальных исследований показали синергетический эффект в сочетании с противоопухолевыми цитостатиками [7–9].

Целью данного исследования было изучение токсического действия паклитаксела при монотерапии, в сочетании с пектином и метформином и в комбинации (паклитаксел + пектин + метформин) при различных разведениях цитостатика.

Исследования проводились в соответствии с методическими указаниями по изучению противоопухолевой активности фармакологических веществ [10]. В работе были

использованы 72 белые беспородные крысы. Всем животным подкожно была перевита трансплантируемая опухоль карциносаркомы Уокера 256. Пектин (Пектасол — цитрусовый низкомолекулярный пектин — коммерческий продукт Econugenics, PectaSol-C), и метформин (Инсуфор 500 мг, Турция) вводили интрагастрально через зонд в дозе 650 мг/кг и 260 мг/кг соответственно, в течение 7 дней. Паклитаксел (Ebewe pharma, Ges.m.b.H.Nfg.KG (Австрия) вводили внутрибрюшинно на 5 день после перевивки в дозах 10, 15, 20, 25 мг/кг веса животного. Животные были разделены на 8 групп (по 8 крыс):

1 группа — контроль, животным интрагастрально вводилась питьевая вода в течение 7 дней

2 группа — получала однократно в/б паклитаксел в дозировке 10 мг/кг

3 группа — получала пектин в сочетании с паклитакселом (10 мг/кг)

4 группа — получала метформин в сочетании с паклитакселом (10 мг/кг)

5 группа — получала пектин в сочетании с паклитакселом (15 мг/кг)

6, 7, 8 группы — получали комплекс препаратов (пектин+метформин+паклитаксел) при различных разведениях паклитаксела.

Измерение размеров опухоли проводили на 8, 16 и 25 дни после перевивки опухоли.

Торможение роста опухоли определяли по формуле (ТРО): $(V_k - V_0) / V_k \times 100\%$, где V_k — средний объем опухоли в контроле, V_0 — средний объем опухоли в опытной группе;

Эксперимент был завершен на 25 день, когда более 50% животных пали и замеры опухолей были не эффективны.

Данные о влиянии препаратов на рост опухоли и продолжительность жизни животных представлены в Таблице.

Таблица

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТОКСИЧЕСКИХ ДОЗ ПАКЛИТАКСЕЛА ПРИ МОНОТЕРАПИИ И В КОМПЛЕКСЕ С ПЕКТИНОМ И МЕТФОРМИНОМ

Группа	Средний объем опухоли в см ³			Гибель животных после введения
	8день*	16день*	25день*	
Контроль	2,209 ±0,42	14,2±1,22	14,72±3,18	100% живы на 25 день
Паклитаксел 10мг/кг	—	—	—	62,5% пали на 1-4 день
Пектин+ паклитаксел 10мг/кг	0,736±0,19	3,95±0,91	0	50% без опухоли
Торможение роста опухоли %	66,68%	72,18%	100%	
Метформин+ паклитаксел 10мг/кг	0,98±0,30	4,26±2,43	4,37±2,10	57,1% пали на 23 день
	55,50%	69,96%	70,27%	
Пектин+ паклитаксел 25мг/кг	—	—	—	100% пали на 3-6 день
Пектин+ метформин+паклитаксел	—	—	—	100% пали на 1день
Пектин+ метформин+паклитаксел	—	—	—	100% пали на 1-4день
Пектин+ метформин+паклитаксел	—	—	—	100% пали на 1-3день
Уровень значимости p	<0,05**			

Примечание * — после перевивки опухоли, ** — Критерий Вилкоксона-Манна-Уитни

Как видно, при однократном введении паклитаксела на 5 день после перевивки опухоли в разовой дозе 10 мг/кг живого веса 62,5% животных погибали в первые 4 дня. При сочетанном введении пектина и паклитаксела в тех же разведениях наблюдалось торможение роста опухоли на 66,68% на 8 день и 78,17% на 16 день после перевивки опухоли, объем опухоли уменьшался в 3 раза по сравнению с контролем. На 25 день наблюдалась гибель 50% животных, а у остальных 50% наблюдалась полная регрессия опухоли.

При сочетанном использовании метформина и паклитаксела (10 мг/кг) наблюдался

ингибирующий эффект на 55,5%, 69,96% и 70,27%, соответственно на 8, 16 и 25 дни после трансплантации опухоли, тем не менее на 30 день наблюдения 57,1% животных погибли, при 100% выживаемости в контрольной группе. Вместе с тем, при сравнении контрольной группы с группами, получавшими пектин и метформин в сочетании с паклитакселом (10 мг/кг) не было отмечено статистически достоверного торможения роста опухоли.

При сочетанном введении пектина и паклитаксела (15 мг/кг) полная гибель всех животных наблюдалась на 3–6 дни после введения цитостатика. Комбинация препаратов (пектин + метформин паклитаксел) при различных разовых дозах паклитаксела (10, 20 и 25 мг/кг) оказывала антагонистичное действие, показывая худшие результаты, чем применение каждого из препаратов с цитостатиком в отдельности.

Таким образом, результаты эксперимента продемонстрировали четкий эффект снижения токсичности при высоких дозах паклитаксела в сочетании с пектином и метформином. Целью дальнейших исследований будет подборка наименее токсичных доз паклитаксела с хорошим противоопухолевым эффектом в сочетании с модификаторами терапии.

Список литературы:

1. Гуляева С. В. Побочные эффекты противоопухолевой химиотерапии // Международный студенческий научный вестник. 2018. №4-1. С. 32-34.
2. Гарин А. М. Практическая химиотерапия. М.: Практическая медицина, 2011. 192 с.
3. Скила Р. Т. Противоопухолевая химиотерапия: руководство. М. ГЭОТАР-Медиа, 2011. 1032 с.
4. Conti S., Vexler A., Hagoel L., Kalich-Philosoph L., Corn B. W., Honig N., Lev-Ari S. Modified citrus pectin as a potential sensitizer for radiotherapy in prostate cancer // Integrative cancer therapies. 2018. V. 17. №4. P. 1225-1234. <https://doi.org/10.1177/1534735418790382>
5. Yan J., Katz A. PectaSol-C modified citrus pectin induces apoptosis and inhibition of proliferation in human and mouse androgen-dependent and-independent prostate cancer cells // Integrative cancer therapies. 2010. V. 9. №2. P. 197-203. <https://doi.org/10.1177/1534735410369672>
6. Jiang J., Eliaz I., Sliva D. Synergistic and additive effects of modified citrus pectin with two polybotanical compounds, in the suppression of invasive behavior of human breast and prostate cancer cells // Integrative cancer therapies. 2013. V. 12. №2. P. 145-152. <https://doi.org/10.1177/1534735412442369>
7. Coyle C., Cafferty F. H., Vale C., Langley R. E. Metformin as an adjuvant treatment for cancer: a systematic review and meta-analysis // Annals of Oncology. 2016. V. 27. №12. P. 2184-2195. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw410>
8. Yang C., Zhao N., Li D., Zou G., Chen Y. Metformin improves the sensitivity of ovarian cancer cells to chemotherapeutic agents // Oncology letters. 2019. V. 18. №3. P. 2404-2411. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.10564>
9. Dos Santos Guimarães I. et al. Chemosensitizing effects of metformin on cisplatin-and paclitaxel-resistant ovarian cancer cell lines // Pharmacological Reports. 2018. V. 70. №3. P. 409-417. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2017.11.007>
10. Хабриев Р. У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ: учеб. пособие для системы послевуз. проф. образования врачей. М.: Медицина, 2005. 826 с.

References:

1. Gulyaeva, S. V. (2018). Pobochnye efekty protivopukholevoi khimioterapii. *Mezhdunarodnyi studencheskii nauchnyi vestnik*, (4-1), 32-34. (in Russian).
2. Garin, A. M. (2011). *Prakticheskaya khimioterapiya*. Moscow. (in Russian).
3. Skila, R. T. (2011). *Protivopukholevaya khimioterapiya: rukovodstvo*. Moscow. (in Russian).
4. Conti, S., Vexler, A., Hagoel, L., Kalich-Philosoph, L., Corn, B. W., Honig, N., ... & Lev-Ari, S. (2018). Modified citrus pectin as a potential sensitizer for radiotherapy in prostate cancer. *Integrative cancer therapies*, 17(4), 1225-1234. <https://doi.org/10.1177/1534735418790382>
5. Yan, J., & Katz, A. (2010). PectaSol-C modified citrus pectin induces apoptosis and inhibition of proliferation in human and mouse androgen-dependent and-independent prostate cancer cells. *Integrative cancer therapies*, 9(2), 197-203. <https://doi.org/10.1177/1534735410369672>
6. Jiang, J., Eliaz, I., & Sliva, D. (2013). Synergistic and additive effects of modified citrus pectin with two polybotanical compounds, in the suppression of invasive behavior of human breast and prostate cancer cells. *Integrative cancer therapies*, 12(2), 145-152. <https://doi.org/10.1177/1534735412442369>
7. Coyle, C., Cafferty, F. H., Vale, C., & Langley, R. E. (2016). Metformin as an adjuvant treatment for cancer: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Oncology*, 27(12), 2184-2195. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw410>
8. Yang, C., Zhao, N., Li, D., Zou, G., & Chen, Y. (2019). Metformin improves the sensitivity of ovarian cancer cells to chemotherapeutic agents. *Oncology letters*, 18(3), 2404-2411. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.10564>
9. Dos Santos Guimarães, I., Ladislau-Magescky, T., Tessarollo, N. G., Dos Santos, D. Z., Gimba, E. R. P., Sternberg, C., ... & Rangel, L. B. A. (2018). Chemosensitizing effects of metformin on cisplatin-and paclitaxel-resistant ovarian cancer cell lines. *Pharmacological Reports*, 70(3), 409-417. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2017.11.007>
10. Khabriev, R. U. (2005). *Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv: ucheb. posobie dlya sistemy poslevuz. prof. obrazovaniya vrachei*. Moscow. (in Russian).

*Работа поступила
в редакцию 16.10.2021 г.*

*Принята к публикации
19.10.2021 г.*

Ссылка для цитирования:

Кудайбергенова И. О., Чакеев И. Ш., Орозалиев М. Б., Асаналиева А. Влияние низкомолекулярного пектина и метформина на токсичность паклитаксела у крыс с карциносаркомой Уокера // Бюллетень науки и практики. 2021. Т. 7. №11. С. 142-146. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/72/18>

Cite as (APA):

Kudaibergenova, I., Chakeev, I., Orozaliev, M., & Asanaliyeva, A. (2021). Effect of Low-molecular Pectin and Metformin on Paclitaxel Toxicity in Rats with Walker Carcinoma. *Bulletin of Science and Practice*, 7(11), 142-146. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/72/18>