

УДК 616-035.57.084.1

https://doi.org/10.33619/2414-2948/99/30

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВОЗДЕЙСТВИЯ ГЕМЦИТАБИНА, МЕТФОРМИНА, ЦИТРУСОВОГО ПЕКТИНА И ИХ КОМБИНАЦИЙ НА РОСТ ПЕРЕВИВАЕМОЙ КАРЦИНОСАРКОМЫ УОКЕРА

©*Кудайбергенова И. О.*, ORCID: 0000-0003-3007-8127, д-р мед. наук,  
Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева,  
г. Бишкек, Кыргызстан, k\_io2403@mail.ru

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

©*Кылчыкбаев А. К.*, Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К.  
Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызстан, kylchykbaevaza@mail.ru

©*Асаналиева А. Б.*, ORCID: 0000-0001-7340-4573, Кыргызская государственная медицинская  
академия им. И.К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызстан, asanalieva.adelya@gmail.com

## ASSESSMENT OF THE EFFECTIVENESS OF GEMCITABINE, METFORMIN, CITRUS PECTIN AND THEIR COMBINATIONS ON THE GROWTH OF TRANSGRANT WALKER CARCINOSARCOMA

©*Kudaibergenova I.*, ORCID: 0000-0003-3007-8127, Dr. habil., I.K. Akhunbaev Kyrgyz state  
medical academy, Bishkek, Kyrgyzstan, k\_io2403@mail.ru

©*Chakeyev I.*, ORCID: 0000-0001-7821-9000, SPIN-code: 9499-9910, Ph.D., I.K. Akhunbaev  
Kyrgyz state medical academy, Bishkek, Kyrgyzstan, isk17c@yandex.ru

©*Kylchykbaev A.*, I.K. Akhunbaev Kyrgyz state medical academy, Bishkek, Kyrgyzstan,  
kylchykbaevaza@mail.ru

©*Asanalieva A.*, ORCID: 0000-0001-7340-4573, I.K. Akhunbaev Kyrgyz state medical academy,  
Bishkek, Kyrgyzstan, asanalieva.adelya@gmail.com

*Аннотация.* Одной из немаловажных проблем современного общества является профилактика и лечение раковых заболеваний. Для повышения эффективности уже имеющихся методов, перспективным является использование модификаторов биологических реакций, сочетание которых с традиционными методами дает возможность повысить эффективность терапии. В статье представлены результаты экспериментов по изучению комбинированного воздействия метформина, низкомолекулярного пектина и цитостатика гемцитабина на перевиваемую опухоль — карциносаркому Уокера 256. Результаты экспериментов продемонстрировали четкий эффект снижения токсичности гемцитабина, при введении его в высоких дозах в сочетании с пектасолом и метформином. Показано, что при сочетанной терапии показатели торможения роста опухоли и увеличение продолжительности жизни выше, чем при монотерапии.

*Abstract.* One of the important problems of modern society is the prevention and treatment of cancer. To increase the effectiveness of existing methods, it is promising to use biological response modifiers, the combination of which with traditional methods makes it possible to increase the effectiveness of therapy. The article presents the results of experiments studying the combined effects of metformin, low molecular weight pectin and the cytostatic drug gemcitabine on a transplantable tumor — Walker carcinosarcoma 256. The experimental results demonstrated a clear effect of reducing the toxicity of gemcitabine when administered in high doses in

combination with pectasol and metformin. It has been shown that with combined therapy, the rates of inhibition of tumor growth and increase in life expectancy are higher than with monotherapy.

*Ключевые слова:* пектин, метформин, карциносаркома Уокера 256, гемцитабин.

*Keywords:* pectin, metformin, Walker carcinosarcoma 256, gemcitabine.

Сегодня, несмотря на развитие таких направлений, как таргетная и иммунотерапия, химиотерапия по-прежнему остается стержневым этапом в лечении онкологических больных. Надо отметить, что цитостатическое лечение не всегда эффективно в отношении солидных опухолей, которые, как правило, являются биологически гетерогенными, способны к неуклонному росту и метастазированию, характеризуются невысоким процентом делящихся клеток, являющихся мишенью для цитостатиков. Кроме недостаточной эффективности, другой проблемой при использовании химиотерапевтических средств является их токсичность, которая еще более возрастает при использовании двух и более цитостатиков. Поэтому, растет интерес к научно обоснованной фармакокоррекции, как перспективному способу повышения эффективности лечения [1].

Одним из путей решения проблемы повышения эффективности и снижения токсичности противоопухолевой терапии является включение в схемы лечения биологически активных веществ, выделенных из растительного сырья. У пектинов — одного из растительных полисахаридов выявлен не только противоопухолевый потенциал, но и способность усиливать противоопухолевую активность цитостатиков. Экспериментальные исследования последних лет свидетельствуют о том, что пектины способны проявлять лечебные и профилактические свойства при ряде заболеваний, не уступая по эффективности некоторым лекарственным препаратам [2, 3].

Модифицированный пектин цитрусовых имеет низкую степень этерификации, что позволяет абсорбироваться эпителием тонкого кишечника в кровоток. Пектиновые вещества влияют на процесс межклеточного взаимодействия. По мнению ученых, галактозные структуры на макромолекуле пектина, вероятно, связывают белковые комплексы на поверхности раковых клеток, которые ответственны за «прилипание» к здоровым тканям, и таким образом, препятствуют процессу метастазирования [4–6].

В недавних исследованиях было показано, что препараты, которые можно использовать для модификации метаболизма опухолей, имеют различные показания к назначению и раньше не имели применения в онкологии. Таким примером может быть использование в онкологии самого распространенного противодиабетического препарата — метформина (диметилбигуанида). Другое направление исследований — применение бигуанидов, в частности метформина. Механизмы действия метформина еще не до конца изучены, однако одним из основных свойств является его воздействие на активность аденозинмонофосфаткиназы (АМРК) [7].

Есть данные о влиянии метформина на стволовые раковые клетки. Сообщалось, что метформин может избирательно уменьшать количество раковых стволовых клеток и подавлять развитие опухоли. Кроме того, экспрессия PD-L1 в опухолевых клетках может быть эффективно ингибирована метформином [8, 9].

Исследователи предполагают, что метформин может оказывать противоопухолевые эффекты путем регуляции генов, связанных с иммунитетом и сигнальными путями, а это открывает новые перспективы в изучении молекулы метформина в качестве препарата

противоопухолевой терапии.

Вышеперечисленные факты определили актуальность данного исследования, связанного с изучением влияния пектина и метформина в комбинации с цитостатиком на рост перевиваемой опухоли Уокера.

Целью данного исследования было изучение эффективности гемцитабина при монотерапии, в сочетании с пектином и метформином и в комбинации (гемцитабин + пектин + метформин) при различных дозах цитостатика.

Исследования проводились в соответствии с методическими указаниями по изучению противоопухолевой активности фармакологических веществ [10, 11].

Для оценки влияния комбинированного воздействия препаратов на опухоль карциносаркому Уокера проведено исследование на белых беспородных крысах со сформировавшимися опухолями, средним объемом около 0,5 см<sup>3</sup>. Метформин «Инсуфор» (Турция), вводили интрагастрально через зонд в дозе 200 мг/кг в течение 7 дней. Пектин (Пектасол – цитрусовый низкомолекулярный пектин — коммерческий продукт Esonugenics, PectaSol-C) вводили интрагастрально через зонд в дозе 650 мг/кг в течение 7 дней. Гемцитабин («Эбеве» Gemcitabin «Ebewe», Австрия) вводили в дозе 25-50 мг/кг внутривентриально, однократно. Животные были разделены на 7 групп (по 8 крыс):

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

2 группа — получала однократно в/б гемцитабин в дозировке 25 мг/кг.

3 группа — получала однократно в/б гемцитабин в дозировке 50 мг/кг.

4 группа — получала однократно в/б гемцитабин в дозировке 50 мг/кг+пектин.

5 группа — получала однократно в/б гемцитабин в дозировке 50 мг/кг +метформин.

6 группа — получала однократно в/б гемцитабин в дозировке 50 мг/кг+пектин+метформин

7 группа — получала однократно в/б гемцитабин в дозировке 25 мг/кг+пектин+метформин

Измерение размеров опухоли проводили на 9, 15 и 21 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. Результаты опытов представлены в Таблице.

Таблица

ВЛИЯНИЕ ГЕМЦИТАБИНА, ПЕКТИНА И МЕТФОРМИНА  
 НА РОСТ КАРЦИНОСАРКОМЫ УОКЕРА (КОМБИНИРОВАННАЯ И МОНОТЕРАПИЯ)

Группа животных	Объем и ТРО (%) 9день	Объем и ТРО (%) 15 день	Объем и ТРО (%) 21день	ПЖ (дни)	УПЖ (%)
Контроль	4,69±2,45	8,24±2,81	14,01±4,51	21,71±1,75	–
Гемцитабин 25 мг/кг	2,15±1,02 (54,11%)	0,82±0,40 (90,03%)	4,78±2,38 (65,86%)	45±11,96	107,28
Гемцитабин 50 мг/кг	2,72±1,16 (42,13%)	3,69±1,50 (55,18%)	4,73±2,95 (66,2%)	39,13±11,3	80,21
Гемцитабин 50 мг/кг +метформин	1,22±0,606 (74,06%)	–	–	12,57±1,49	-42,1
Гемцитабин 50 мг/кг +пектин	0,39±0,201 (91,55%)	2,45±1,32 (70,23%)	– (98,48%)	50,86±13,9	134,26

Группа животных	Объем и ТРО (%) 9 день	Объем и ТРО (%) 15 день	Объем и ТРО (%) 21 день	ПЖ (дни)	УПЖ (%)
Гемцитабин 50 мг/кг+ пектин+ метформин	0,49±0,18 (89,5%)	1,43±0,66 (82,74%)	7,09±4,41 (49,3%)	25,13±3,45	15,73
Гемцитабин 25 мг/кг+ пектин+ метформин	0,85±0,29 (75,39%)	1,73±1,13 (92,65%)	3,98±3,77 (83,05%)	44,17±14,95	157,3

Торможение роста опухоли при введении гемцитабина в дозировке 50 мг/кг составило 42,13%, 55,18% и 66,20% на 9, 15 и 21 дни после перевивки опухоли соответственно. Торможение роста опухоли при введении гемцитабина в дозировке 25 мг/кг составило 54,11%, 90,03% и 65,86% на 9, 15 и 21 дни после перевивки опухоли соответственно. При сочетанной терапии гемцитабином (50 мг/кг) и пектином ТРО составило на 21 день 98,48%, а УПЖ 134,26%. В этой группе выжили без опухоли 3 из 7 подопытных животных. При комбинации пектина, метформина и гемцитабина в дозировке 25 мг/кг ТРО составило 83,05%, а УПЖ 157,3%.

Для комбинации пектин + гемцитабин в дозировке 50 мг/кг показатели ТРО (от 89,5% до 98,48% на 9 и 21 дни) и УПЖ (134,26%) свидетельствуют о взаимном влиянии свойств препаратов в сторону усиления противоопухолевого эффекта, тогда как при монотерапии гемцитабином показатели оказались ниже (ТРО 66,2% и УПЖ 80,21%). Сочетание всех 3 препаратов оказало хороший противоопухолевый эффект при дозировке гемцитабина 25 мг/кг (ТРО 83,05%, УПЖ 157,3%) тогда как при дозировке гемцитабина 50 мг/кг ТРО составило 49,3%, а УПЖ 15,73%. При сочетании гемцитабина с метформином животные пали на 12–13 день, показатель УПЖ составил –42,1% (отрицательный результат). Хотя при монотерапии гемцитабином на 14 и 21 дни опытов были достаточно высокие показатели ТРО, выживаемость в этих группах оказалась низкой. Возможно, это связано с токсичностью препарата.

Таким образом, результаты экспериментов продемонстрировали факт усиления противоопухолевого эффекта при сочетании препарата с пектином и метформином, снижения токсичности гемцитабина в сочетании с пектином.

#### Список литературы:

1. Wargo J. A., Reuben A., Cooper Z. A., Oh K. S., Sullivan R. J. Immune effects of chemotherapy, radiation, and targeted therapy and opportunities for combination with immunotherapy // *Seminars in oncology*. WB Saunders, 2015. V. 42. №4. P. 601-616. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2015.05.007>
2. Кылчыкбаев А. К., Кудайбергенова И. О., Аралбаев Р. Т., Чакеев И. Ш., Алимжонов Н. Ю., Фаизова А. А. Противоопухолевые и радиомодифицирующие свойства цитрусового и свекловичного пектинов на перевиваемых опухолях крыс // *Теоретические и практические аспекты современной медицины*. 2017. С. 25-33. EDN: ZDTMBJ
3. Кудайбергенова И. О., Лепшин Б. Н., Чакеев И. Ш., Алимжонов Н. Ю., Красноштанов В. К. Потенцирование противоопухолевой активности циклофосфана низкомолекулярным пектином // *Современная медицина: актуальные вопросы*. 2016. №4-5 (47). С. 59-68. EDN: VWQBXL
4. Emran T. B., Islam F., Mitra S., Paul S., Nath N., Khan Z., Guiné R. P. Pectin: A bioactive food polysaccharide with cancer preventive potential // *Molecules*. 2022. V. 27. №21. P. 7405. <https://doi.org/10.3390/molecules27217405>

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/10.1177/153473541036967>
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. et al. 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., Ladislau-Magescky T., Tessarollo N. G., Dos Santos D. Z., Gimba E. R. P., Sternberg C., Rangel L. B. A. 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. Аттаси Г., Бажанов В. С., Баркер А. Экспериментальная оценка противоопухолевых препаратов в СССР и США. М.: Медицина, 1980. 295 с.
11. Хабриева Р. У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.: Медицина, 2005. 826 с.

#### References:

1. Wargo, J. A., Reuben, A., Cooper, Z. A., Oh, K. S., & Sullivan, R. J. (2015). Immune effects of chemotherapy, radiation, and targeted therapy and opportunities for combination with immunotherapy. In *Seminars in oncology* (Vol. 42, No. 4, pp. 601-616). WB Saunders. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2015.05.007>
2. Kylchykbaev, A. K., Kudaibergenova, I. O., Aralbaev, R. T., Chakeev, I. Sh., Alimzhonov, N. Yu., & Faizova, A. A. (2017). Protivopukholevye i radiomodifitsiruyushchie svoystva tsitrusovogo i sveklovichnogo pektinov na perevivaemykh opukholyakh krys. In *Teoreticheskie i prakticheskie aspekty sovremennoi meditsiny* (pp. 25-33). (in Russian).
3. Kudaibergenova, I. O., Lepshin, B. N., Chakeev, I. Sh., Alimzhonov, N. Yu., & Krasnoshtanov, V. K. (2016). Potentsirovanie protivopukholevoi aktivnosti tsiklofosfana nizkomolekulyarnym pektinom. *Sovremennaya meditsina: aktual'nye voprosy*, (4-5 (47)), 59-68. (in Russian).
4. Emran, T. B., Islam, F., Mitra, S., Paul, S., Nath, N., Khan, Z., ... & Guiné, R. P. (2022). Pectin: A bioactive food polysaccharide with cancer preventive potential. *Molecules*, 27(21), 7405. <https://doi.org/10.3390/molecules27217405>
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/10.1177/153473541036967>
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. Attasi, G., Bazhanov, V. S., & Barker, A. (1980). Eksperimental'naya otsenka protivoopukholevykh preparatov v SSSR i SShA. Moscow. (in Russian).

11. Khabrieva, R. U. (2005). Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv. Moscow. (in Russian).

Работа поступила  
в редакцию 19.01.2024 г.

Принята к публикации  
28.01.2024 г.

*Ссылка для цитирования:*

Кудайбергенова И. О., Чакеев И. Ш., Кылчыкбаев А. К., Асаналиева А. Б. Оценка эффективности воздействия гемцитабина, метформина, цитрусового пектина и их комбинаций на рост перевиваемой карциносаркомы Уокера // Бюллетень науки и практики. 2024. Т. 10. №2. С. 305-310. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/99/30>

*Cite as (APA):*

Kudaibergenova, I., Chakeyev, I., Kylchykbaev, A., & Asanalieva, A. (2024). Assessment of the Effectiveness of Gemcitabine, Metformin, Citrus Pectin and Their Combinations on the Growth of Transgrant Walker Carcinosarcoma. *Bulletin of Science and Practice*, 10(2), 305-310. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/99/30>