

УДК 616-006.68:615

ИНТЕГРАТИВНЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ: ОБСУЖДЕНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПЕКТИНА, МЕТФОРМИНА, РАДИАЦИИ И ХИМИОТЕРАПИИ

¹Кудайбергенова И.О., ²Жоробекова Ш.Ж., ¹Ситникова Ю.Г., ³Ли С.П.,
²Прохоренко В.А., ¹Кылчыкбаев А.К., ¹Чакеев И.Ш., ²Серикова Л.В.

¹*Институт онкологии Кыргызской государственной медицинской академии
имени И.К. Ахунбаева, Бишкек, e-mail: k_i_o2403@mail.ru;*

²*Институт химии и фитотехнологий Национальной академии наук
Кыргызской Республики, Бишкек, e-mail: jorobekova@mail.ru;*

³*Кыргызский национальный университет имени Ж. Баласагына, Бишкек,
e-mail: lisergey@mail.ru*

На сегодняшний день онкологические заболевания являются одной из основных причин смертности по всему миру. Рак – это многофакторное заболевание, в котором участвуют различные генетические, молекулярные факторы и факторы окружающей среды. Ни один метод лечения не является универсальным и эффективным для лечения всех типов и стадий рака. Для лечения многих онкологических заболеваний часто применяется метод лучевой терапии. Но при данном методе лечения происходит высокое токсичное воздействие на организм, когда могут повреждаться здоровые клетки. Совмещение нескольких методов лечения рака важно из-за его сложной и гетерогенной природы. Поэтому поиск лекарственных средств, способных снижать вредное воздействие радиации на здоровые клетки организма и одновременно потенцирующих ее действие на злокачественные новообразования, является весьма актуальным. В работе приведены данные по изучению совместного противоопухолевого действия свекловичного пектина и метформина на экспериментальных животных. Известно, что пектин характеризуется антиканцерогенной активностью в отношении рака толстого кишечника, а метформин оказывает фибринолитическое действие, снижает уровень триглицеридов и липопротеинов низкой плотности в крови. Показано, при совместном применении данных соединений в лечении злокачественных опухолей методом облучения уменьшался объем опухоли, увеличивалась продолжительность жизни животных. Кроме того, такое совместное применение препаратов позволяет управлять побочными эффектами и минимизировать резистентность.

Ключевые слова: раковая опухоль, лучевая терапия, метформин, пектин

INTEGRATIVE APPROACHES TO ANTITUMOR THERAPY: DISCUSSION OF THE INTERACTION OF PECTIN, METFORMIN, RADIATION AND CHEMOTHERAPY

¹Kudaybergenova I.O., ²Zhorobekova Sh.Zh., ¹Sitnikova Yu.G., ³Li S.P.,
²Prokhorenko V.A., ¹Kylchykbaev A.K., ¹Chakeev I.Sh., ²Serikova L.V.

¹*Department of Oncology Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev,
Bishkek, e-mail: k_i_o2403@mail.ru;*

²*Institute of Chemistry and Phytotechnologies of the National Academy of Sciences
of the Kyrgyz Republic, Bishkek, e-mail: jorobekova@mail.ru;*

³*Kyrgyz National University named after of J. Balasagyn, Bishkek, Бишкек,
e-mail: lisergey@mail.ru*

Today, oncological diseases are one of the main causes of death worldwide. Cancer is a multifactorial disease involving various genetic, molecular, and environmental factors. No single treatment method is universal and effective for the treatment of all types and stages of cancer. Radiation therapy is often used to treat many oncological diseases. But, with this method of treatment, there is a high toxic effect on the body, when healthy cells can be damaged. Combining multiple cancer treatments is important because of its complex and heterogeneous nature. Therefore, the search for medicines that can reduce the harmful effects of radiation on healthy cells of the body and at the same time potentiate its effect on malignant neoplasms is very relevant. The data on the study of joint antitumor effect of beet pectin and metformin in experimental animals are present. It is known that pectin is characterized by anticarcinogenic activity against colon cancer, and metformin has a fibrinolytic effect, reduces the level of triglycerides and low-density lipoproteins in the blood. It has been shown that when these compounds were used together in the treatment of malignant tumors by irradiation, the tumor volume decreased and the life expectancy of animals increased. In addition, such joint use of drugs allows you to manage side effects and minimize resistance.

Keywords: cancer, radiation therapy, metformin, pectin

Введение

Известно, что большие опухоли являются биологически гетерогенными, обладают способностью неуклонно расти и метастазировать. Для них характерно невысокое число делящихся клеток, являющихся мишенью для цитостатиков. Поэтому цитостатическое лечение их не всегда эффективно. Помимо недостаточной эффективности огромной проблемой при использовании химиотерапевтических средств является их токсичность, возрастающая при использовании двух и более лекарственных препаратов. Для снижения токсичности и повышения эффективности противоопухолевой терапии в схемы лечения включают детоксицирующие биологически активные вещества природного происхождения, [1, 2]. В последние годы появляется большое количество работ в области экспериментальных и клинических исследований по фармакологии и медико-биологическому действию пектинов. Широко изучается способность пектинов выводить из организма различные токсичные соединения, кроме того, наиболее ценным свойством пектинов представляется антиканцерогенное и/или антиметастатическое действие, а также способность усиливать и противоопухолевую активность цитостатиков [3, 4]. Имеются данные о том, что пектины способны проявлять лечебное и профилактическое действие при многих заболеваниях, причем по эффективности воздействия превосходят некоторые лекарственные средства [5–7]. Исследования в области применения пектиновых веществ в медицине проводятся с давних пор. Пектины используются в качестве кровоостанавливающего средства, заменителей кровяной плазмы. Результатом пектиновой терапии при лечении ран является очистка и быстрое развитие грануляции. Пектиновые вещества являются хорошим противоядием при отравлении тяжелыми металлами. Особый интерес вызывает применение пектина для усиления терапевтического действия известных препаратов. В частности, пектины широко используются для увеличения продолжительности действия на организм человека инсулина, адреналина, эфедрина, новокаина. Они оказывают мощное бактерицидное действие при приеме их совместно со стрептомицином. Пектины используются для понижения токсичности и повышения растворимости сульфпрепаратов [8]. В недавних исследованиях было показано, что ранее в онкологии не применялись препараты, которые можно использовать для модификации метаболизма опухолей, по той причине, что они имели другие по-

казания к назначению. В качестве такого примера можно назвать метформин (диметилбигуанид) – самый распространенный противодиабетический препарат [9]. Из терапевтических свойств метформина следует отметить его воздействие на активность аденозинмонофосфаткиназы (АМРК). Кроме того, метформин способен избирательно уменьшать количество раковых стволовых клеток и подавлять развитие опухоли [10–12].

Целью исследования было изучение эффективности лучевой терапии и химиотерапии с помощью низкомолекулярного пектина и метформина.

Материалы и методы исследования

Животные. Эксперименты проводились на 380 белых беспородных крысах и крысах линии Вистар.

Перевиваемые штаммы. Штаммы карциносаркомы Уокера-256 и саркомы С-45 предоставлены НИИ онкологии и радиологии МЗ Республики Казахстан. Перевивка проводилась по общепринятой методике гомогенной взвесью по 0,5 мл в разведении (1:10) подкожно в область бедра.

Препараты и пути введения. Экспериментальную терапию с применением низкометоксилированного свекловичного пектина, полученного по технологии, описанной в работе [13], и цитрусового низкомолекулярного пектина (коммерческий продукт Econugenics, PectaSol-C) проводили в дозе 650 мг/кг *per os* (интрагастрально) в течение 7 дней, начиная с 3-х суток после перевивки опухоли. Метформин – коммерческий препарат (Инсуфор 500 мг, Турция) вводили в дозировке 25 мг/кг интрагастрально в течение 7 дней. Циклофосфан (Россия, Саранск) вводили внутрибрюшинно в дозировке 25 мг/кг. Метотрексат (Онкотек фарма, Германия) вводили внутрибрюшинно в дозировке 10 мг/кг и 1 мг/кг однократно. Оксалиплатин (Косак фарма, Турция) вводили внутрибрюшинно в дозировке 8–4–2 мг/кг по методике, описанной в работе [14]. Паклитаксел (Эбеве, Австрия) вводили внутрибрюшинно, дозировка составляла 15, 25, 50, 100 мг/кг. Доксорубин (Верофарм, Россия) вводили внутрибрюшинно в дозировках 1,5 и 3 мг/кг. Фторурацил (Ebewe pharma, ges.m.b.h.nfg.kg, Австрия) – внутрибрюшинно, дозировка препарата составляла 15–45 мг/кг однократно. Этопозид (ЛЭНС-ФАРМ, Россия) вводили внутрибрюшинно, дозировка составляла 15–30 мг/кг. Гемцитабин («Эбеве» Gemcitabin «Ebewe», Австрия) вводили внутрибрюшинно, дозировка составляла 25–45 мг/кг.

Методики. Для оценки потенциала противоопухолевого воздействия исследуемых препаратов использовались общепринятые показатели эффективности лечения: торможение роста опухоли (ТРО%), увеличение продолжительности жизни (УПЖ%) на 10, 14, 17 дни после перевивки опухоли, а также подсчитывалось число излеченных животных, которое проводилось не ранее чем через 90 дней после окончания курса терапии. Противоопухолевый эффект оценивали по разнице средних объемов опухолей ($V_{ср.}$, см³), торможению роста опухоли (ТРО), средней продолжительности жизни животных, получавших препарат (СПЖ, дни), по сравнению с контрольной группой, и увеличению продолжительности жизни (УПЖ).

Торможение роста опухоли (ТРО) вычислялось по формуле

$$(V_k - V_0) / V_k \times 100\%,$$

где V_k – средний объем опухоли в контрольной группе, V_0 – средний объем опухоли в опытной группе.

Увеличение продолжительности жизни вычислялось по формуле

$$(УПЖ) = (СПЖ_0 - СПЖ_k) / (СПЖ_k) \times 100\%,$$

где СПЖ_к – средняя продолжительность жизни в контрольной группе, СПЖ₀ – средняя продолжительность жизни в опытной группе.

Результаты исследования и их обсуждение

Первые серии экспериментов по оценке противоопухолевой активности и радиомодифицирующих свойств низкомолекулярного свекловичного пектина проводили на модели карциносаркомы Уокера [14]. Было установлено торможение роста опухоли на 2, 5 и 15-й дни эксперимента на уровне значимости $p < 0,01-0,001$. На 15-й день было достигнуто 100%-ное торможение или полная регрессия опухоли. Кроме того, такой противоопухолевый

эффект повлиял и на продолжительность жизни животных. В группе, которая получала пектин и облучение, все животные выжили, продолжительность жизни подопытных животных увеличилась почти на 430% [15]. На следующем этапе эксперимента исследовался пектасол в сочетании с облучением на модели карциносаркомы Уокера. На 13-й день торможение роста опухоли у животных, получавших пектасол, достигало 68,7%, а на 20-е сутки оно достигало почти 92%. В общем, увеличение продолжительности жизни на 20-е сутки составило почти 354%.

Далее исследовались радиомодифицирующие свойства коммерческого препарата пектина – пектасол на модели саркомы С-45 (табл. 1). При совместном применении пектасола и локального облучения в 3 грей на 7-е сутки зафиксировано снижение роста опухоли по отношению к ее объему на 87,5%, а на 14-е сутки после облучения – на 98,05% по сравнению с контрольной группой. Пектасол снижал тяжесть лучевого поражения и повышал выживаемость облученных животных на 357,7%, вплоть до регрессии опухоли у 87,5% и полной выживаемости животных к концу наблюдения.

В заключение экспериментов можно отметить, что низкомолекулярный свекловичный пектин и препарат «PectaSol-C» по радиомодифицирующей способности оказались практически идентичными.

В следующей серии опытов проведены предварительные испытания комплексного воздействия метформина, пектасола и химиопрепаратов на опухоль саркомы С-45 (табл. 2). Противоопухолевый эффект при сочетанном применении метотрексата (10 мг/кг), пектина и метформина составил 88,65%, тогда как при монотерапии метотрексатом он составлял 54,44%. При введении паклитаксела в дозировках 25 и 50 мг/кг животные группы пали в первые сутки после введения препарата. Также пали животные группы комбинированного введения пектина, метформина и паклитаксела.

Таблица 1

Данные облучения саркомы С-45 при пероральном введении препарата пектасол

Показатель	Размер опухоли после облучения, см ³		ПЖ (дни)
	7 день	14 день	
Контроль + Облучение	0,545±0,27	2,11±0,029	17,5±1,63
Пектасол + Облучение	0,068±0,02	0,041±0,039	62,6±11,47
ТРО, %	87,5	98,05	
УПЖ, %		357,7	
Выжило без опухоли, %		87,5	

Таблица 2

Торможение роста опухоли и продолжительность жизни животных с саркомой С-45 при комбинированной терапии

Животные	ТРО (%) 7день	ТРО (%) 17день	УПЖ (%)
Пектин + метформин + метотрексат (10 мг/кг)	88,65	54,44	30
Пектин + паклитаксел 10 мг/кг	66,68	72,18	160
Метформин + паклитаксел	55,50	69,96	147
Доксорубицин 1,5 мг/кг + пектин	76,29	73,94	142,2
Доксорубицин 1,5 мг/кг + метформин	47,64	77,17	28,87
Фторурацил 45 мг/кг + пектин	96,7	–	4,2
Фторурацил 15 мг/кг + метформин	77,26	89,6	242
Гемцитабин 50 мг/кг + пектин	91,55	70,23	134,26
Гемцитабин 50 мг/кг + метформин	74,06	–	-42
Гемцитабин 25 мг/кг + пектин + метформин	92,65	83,05	157,3
Этопозид 30 мг/кг + пектин	100	98,01	123,5

При уменьшении дозы паклитаксела до 10 мг/кг ТРО для комбинации пектин + паклитаксел составило 66,68; 72,18 и 100 % на 10, 18 и 25-й дни соответственно. При введении метформина и паклитаксела ТРО для комбинации составил 55,5; 69,96 и 70,2 % на 10, 18 и 25-й дни перевивки соответственно. Сочетанная терапия доксорубицина с метформином при достаточно высоких ТРО на 7, 14 и 24-й дни оказалась более токсичной для животных опытной группы (УПЖ 28,87%). Наиболее оптимальной оказалась комбинация доксорубицин + пектин. При уменьшении дозы химиопрепарата в 2 раза противоопухолевый эффект и УПЖ, оказались выше, чем в группе с монотерапией доксорубицином. Отмечен хороший противоопухолевый эффект у комбинации фторурацил + метформин (ТРО 77,26 и 89,6%). Животные этой группы на 74-й день экспериментов были живы и фактически излечены от опухоли (УПЖ – 242%). 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 сочетанной терапии этопозидом (30 мг/кг) и пектином ТРО составило 100 и 98,13 % на 9-й и 14-й дни после перевивки опухоли соответственно. При дальнейшем наблюдении на 21-й день в группе с этопозидом выжила 1 крыса, тогда как в группе с сочетанной терапией выжило 4 крысы. Животные контрольной группы пали на 15–19 день.

Таким образом, модифицированный цитрусовый пектин и низкомолекулярный свековичный пектин повышают чувствительность опухолевых клеток карциносаркомы Уокера и саркомы С-45 к лучевой терапии

и оказывают радиопротекторное действие, что подтверждается усилением торможения роста опухоли и увеличением продолжительности жизни подопытных животных. По своей радиомодифицирующей способности пектин и препарат пектасол практически идентичны.

Полученные экспериментальные данные показывают, что комбинация с доксорубицином ослабляет воздействие на саркому С-45 пектина, метформина и химиопрепаратов при их сочетанном применении, что подтверждается отрицательным торможением роста опухоли на 24-й день исследования. Наиболее оптимальной оказалась комбинация доксорубицин + пектин. При сочетанной терапии (пектасол, метотрексат и метформин) УПЖ составило 30 %, что свидетельствует о выраженной способности комбинации пектина с метформином уменьшать токсичность химиопрепарата. Сочетание фторурацила (дозировка 15 мг/кг) с метформином при ТРО 89,6% оказалось наиболее эффективным. Тогда как при монотерапии наблюдались низкие показатели и ТРО и УПЖ. Отмечен эффект повышения УПЖ для комбинации пектин + гемцитабин, пектин + этопозид.

Заключение

Интеграция нескольких методов лечения в терапии рака дает несколько преимуществ, включая повышение эффективности лечения, синергетические эффекты, минимизацию резистентности, персонализированные подходы к лечению, управление побочными эффектами и улучшение показателей выживаемости. Этот комплексный подход направлен на максимальное увеличение

шансов на успешное лечение рака и улучшение общего качества жизни пациентов. Однако вызывает интерес сравнительный анализ влияния отдельных препаратов на радиомодификацию опухолей. При сочетанном применении метатрексата, пектина и метформина торможение роста опухоли на 7-й день составляло 88,65%. Сравнение результатов экспериментов, полученных при двухкомпонентном сочетании препаратов пектин + поликтасел и метформин + поликтасел, доксорубин + пектин и доксорубин + метформин, показывает почти одинаковое торможение роста опухоли. Наибольший эффект достигается при сочетании эпопозид + пектин, при этом на 7-й день наблюдается торможение роста опухоли на 100%, а на 17-й день наблюдаемый эффект снижается (98,01%). Можно заметить, что в присутствии пектина наблюдаются самые высокие эффекты увеличения продолжительности жизни. Возможно, это связано с присущими пектину антиканцерогенными свойствами, как было показано ранее в наших исследованиях.

Список литературы

1. Conti S., Vexler A., Hagoel L., Corn B., Shtraus N., Honig N., Meir Y., Ron I., Eliaz I., Lev-Ari Sh. Modified Citrus Pectin as a Potential Sensitizer for Radiotherapy in Prostate Cancer // *Integrative Cancer Therapies*. 2018. № 17(4). P. 1225–1234.
2. Donadio J. Effects of pectins on colorectal cancer: targeting hallmarks as a support for future clinical trials // *Food and Function Review*. 2022. Vol. 13 (22). P. 11438–11454. DOI: 10.1039/D2FO01995G.
3. Liko A. *In vitro* evaluation of pectin-based drug delivery system for colorectal cancer-targeted drug delivery // *Indonesia International Institute for Life Sciences*. 2021. Series/Report no. BM 21-013. T202109065. URL: [https:// repository.i3l.ac.id/jspui/handle/123456789/510](https://repository.i3l.ac.id/jspui/handle/123456789/510) (дата обращения: 22.05.2024).
4. Emran T.B., Islam F., Mitra S., Paul S., Nath N., Khan Z., Das R., Chandran D., Sharma R., Lima C.M.G. Pectin: A Bioactive Food Polysaccharide with Cancer Preventive Potential // *Molecules*. 2022. № 27. P. 7405. DOI: 10.3390/molecules27217405.
5. Hossein G., Halvaei S., Heidarian Y., Dehghani-Ghobadi Z., Hassani M., Hosseini H., Naderi N., + and synergize paclitaxel cytotoxic effect on ovarian cancer spheroids // *Cancer Med*. 2019. DOI: 10.1002/cam4.2334.
6. Leclere L., Fransolet M., Cote F., Cambier P., Arnould T., Van Cutsem P., Michiels C. Heat-modified citrus pectin induces apoptosis-like cell death and autophagy in HepG2 and A549 cancer cells // *PLoS One*. 2015. №10 (3). P. 1–24. DOI: 10.1371/journal.pone.0115831.
7. Lara-Espinoza C., Carvajal-Millán E., Balandrán-Quintana R., López-Franco Y., Rascón-Chu A. Pectin and pectin-based composite materials: Beyond food texture // *Molecules*. 2018. № 23 (4). P. 942. DOI: 10.3390/molecules23040942.
8. Созаева Д.Р., Джабоева А.С., Шаова М.Г., Цароева О.Н. Содержание пектинов в различных видах плодовых культур и их физико-химические свойства // *Вестник Воронежского государственного университета инженерных технологий*. 2016. № 2. С. 170–174.
9. Schuler K.M., Rambally B.S., Di Furio M.J., Sampey B.P., Gehrig P.A., Makowski L., Victoria L Bae-Jump. Antiproliferative and metabolic effects of metformin in a preoperative window clinical trial for endometrial cancer // *Cancer Med*. 2015. Vol. 4 (2). P. 161–173. DOI: 10.1002/cam4.353.
10. Gong J., Robbins L.A., Lugea A., Waldron R.T., Jeon C.Y., Pandol S.J. Diabetes, pancreatic cancer, and metformin therapy // *Front. Physiol*. 2014. Vol. 5. P. 426. DOI: 10.3389/fphys.2014.00426.
11. Yu T., Wang C., Yang J., Guo Y., Wu Y., Li X. Metformin inhibits SUV39H1-mediated migration of prostate cancer cells // *Oncogenesis*. 2017. Vol. 6 (5). P. 324. DOI: 10.1038/oncsis.2017.28.
12. Lei Wang, Lin Zhao, Fu-lian Gong, Chao Sun, Dan-Dan Du, Xiao-Zia Yang, Xiu-Li Guo. Modified citrus pectin inhibits breast cancer development in mice by targeting tumor-associated macrophage survival and polarization in hypoxic microenvironment // *Acta Pharmacologica Sinica*. 2022. Vol. 43 (6). P. 1556–1567. DOI: 10.1038/s41401-021-00748-8.
13. Jorobekova S., Kydraliev K., Khudaibergenova E., Serikova L. Оценка важных для биомедицинского применения свойств высокоочищенного пектина // *Известия НАН КР*. 2018. № 5. С. 142–150.
14. Кудайбергенова И.О., Чакеев И.Ш., Фаизова А.А., Орозалиев М.Б., Ванинов А.С. Влияние комбинации пектин-метформин на противоопухолевый эффект метотрексата и выживаемость крыс с карциносаркомой Уокера // *Актуальные научные исследования в современном мире*. 2021. № 10–2 (78). С. 71–75.
15. Кылчыкбаев А.К., Кудайбергенова И.О., Аралбаев Р.Т., Чакеев И.Ш., Алимжонов Н.Ю., Фаизова А.А. Противоопухолевые и радиомодифицирующие свойства цитрусового и свеловичного пектинов на перевиваемых опухолях крыс // *Теоретические и практические аспекты современной медицины: Сборник статей по материалам I международной научно-практической конференции / Отв. ред. Васинович М.А.* 2017. № 1 (1). С. 25–33.