

ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА КОЛХАМЕТИН (К-2) НА АСЦИТНОЙ КАРЦИНОМЕ ЭРЛИХА



Юлдашев Жовлон Абдураим-Углы¹, Еникеева Зульфия Махмудовна²,
Ибрагимов Шавкат Нарзикулович², Рахимов Нодир Махамматкулович¹,
Абдухалилов Мажид Маматкулович¹

1 - Самаркандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарканд;

2 - Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии, Республика Узбекистан, г. Ташкент

КОЛХАМЕТИН (К-2) ДОРИСИНИ ЭРЛИХ АСЦИТ КАРЦИНОМАСИДА ЎСМАГА ҚАРШИ ФАОЛИЯТИНИ ЎРГАНИШ

Юлдашев Жовлон Абдураим-Углы¹, Еникеева Зульфия Махмудовна²,
Ибрагимов Шавкат Нарзикулович², Рахимов Нодир Махамматкулович¹,
Абдухалилов Мажид Маматкулович¹

1 - Самарқанд давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарқанд ш.;

2 - Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий амалий тиббиёт маркази, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

STUDY OF THE ANTI-TUMOR ACTIVITY OF THE DRUG COLHAMETIN (K-2) ON EHRLICH'S ASCITE CARCINOMA

Yuldashev Jovlon Abduraim-Ugli¹, Enikeeva Zulfiya Makhmudovna², Ibragimov Shavkat Narzikulovich²,
Rakhimov Nodir Makhmatkulovich¹, Abdukhalilov Majid Mamatkulovich¹

1 - Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan, Samarkand;

2 - Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology, Republic of Uzbekistan, Tashkent

e-mail: info@sammu.uz

Резюме. Тадқиқот мақсади: Эрлих асцит карциномасида янги ўсмага қарши дори "колхаметин" (К-2) нинг фаоллигини ўрганиш. Материаллар ва тадқиқот усуллари. Асцитик Эрлих карциномаси (АЕК) 25 лаборатория сичқонларида трансплантация қилинган. Ўсимтани 10 марта трансплантация қилинганидан кейин ўсмага қарши фаоллигини ўрганиш учун 2-куни дори воситалари (К-2, колхамин, винкристин) қилинган. Натижалар стандарт мезонларга мувофиқ баҳоланди: назорат гуруҳи билан солиштирганда ўртача умр кўриш давомийлиги ўрганилди. Фарқлар $p < 0,05$ да сезиларли деб ҳисобланди. Натижалар. Янги ишлаб чиқилган колхаметин (К-2) ўсмага қарши препаратнинг Эрлих асцитик карциномасида фаоллигини ўрганиш ишун кўрсатдики, К-2 100 мг / кг дозада фаоллиги юқори бўлиб 97,4% ташиқил этди. К-2 (120 мг/кг) умр кўриш давомийлиги бўлган гуруҳда - 62,5%, колхамин ишлатилган гуруҳда умр кўриш давомийлиги 22% ташиқил қилган бўлса, винкристин қўллаган гуруҳда эса умр кўриш давомийлиги 36,4% бўлди. Хулоса. Эрлих асцит карциномасида К-2 нинг фаоллиги таққослаш учун ишлатиладиган дорилар (колхамин, винкристин) таъсиридан юқори.

Калит сўзлар: ўсмага қарши фаоллик, К-2 препарати, колхамин, винкристин, Эрлих асцит карциномаси.

Abstract. The aim of the study: to study the antitumor activity of the new antitumor drug "colhametin" (K-2) on Ehrlich's ascitic carcinoma. Material and research methods. The study of antitumor activity was performed on 25 laboratory mice with transplanted ascitic Ehrlich carcinoma (ACE), which were injected with drugs (K-2, colhamin, vincristine) on the 2nd day after tumor transplantation 10 times. The results were evaluated according to standard criteria: an increase in life expectancy (LLS) compared with the control group. Differences were considered significant at $p < 0.05$. Results. The study of the activity of the new developed antitumor drug colhametin (K-2) on Ehrlich's ascitic carcinoma revealed that the activity of K-2 is high and amounts to 107.4% of the life expectancy at a dose of 100 mg/kg, in the group with K-2 (120 mg/kg) LLS - 62.5%, In the group with kolhamin, LLS was 22%, and in the group with vincristine, the LLS was 36.4%. Conclusions. The activity of K-2 on Ehrlich's ascitic carcinoma is higher than the effect of the drugs used for comparison (colhamin, vincristine).

Key words: antitumor activity, drug K-2, colchamine, vincristine, Ehrlich's ascitic carcinoma.

Введение. Новый препарат колхаметин (К-2) - синтезирован из колхамина, который был широко применяем в клинике при лечении рака кожи I и II стадии в виде 0,5-1% мази [1], и аминокислоты метионина[4], что дало резкое снижение токсичности, так ЛД50 К-2 -890 мг/кг, в то время как ЛД50 колхамина -56 мг/кг. У колхаметина высокая цитотоксическая активность на 60 линиях опухоли человека *in vitro*, что было изучено в NCI (Национальном институте рака США) [2]. Необходимо изучить активность нового препарата на различных опухолях, при этом необходимо провести сравнение его активности с известными препаратами.

Целью исследования: было изучение противоопухолевой активности нового противоопухолевого препарата «колхаметин» (К-2) на асцитной карциноме Эрлиха мышей в сравнении с колхаминном, из которого он получен, а также с цитостатиком аналогичного механизма действия винкристином

Материалы и методы: Объектом исследования являлся препарат К-2, синтезированный из колхамина, разработанный в лаборатории РОНЦ МЗ РУз.

Все эксперименты были выполнены в соответствии с рекомендациями и требованиями «Всемирного общества защиты животных (WSPA)» и «Европейской конвенции по защите экспериментальных животных» (Страсбург, 1986).

Изучения эффективности вещества проведены на перевивном мышшином штамме на асцитной карциноме Эрлиха (АКЭ) (беспородные мыши), полученные из опухолевого банка РОНЦ МЗ России и пассированные на мышцах-донорах, соответственно протоколу штамма [3].

Лечение начинали через 2 суток после перевивки. Препарат К-2 вводили в дозах МПД10 и ТД10 10-кратно, колхамин и винкрестин в дозах соответственно для каждого 2 и 0,4 мг/кг.

В опыте с АКЭ об эффективности препаратов судили по увеличению продолжительности жизни мышей (УПЖ) в леченых группах по отношению к контролю. Проводится по окончании исследования и гибели всех животных. Определяется средняя продолжительность жизни (СПЖ, дни) в группе и вычисляются показатели увеличения продолжительности жизни (УПЖ%) ($УПЖ = \frac{T/C - 100}{100}$) и Т/С по сравнению с контрольной группой [3]. по формулам:

Процент торможения роста опухоли определяли в конце опыта по формуле: $УПЖ\% = \frac{СПЖ_{опыт} - СПЖ_{контроль}}{СПЖ_{контроль}} \times 100\%$, и показатель Т/С

$T/C\% = \frac{СПЖ_{опыт}}{СПЖ_{контроль}} \times 100;$

Эксперимент прекращали после гибели всех животных. Контролем служили группы животных с введением им физиологического раствора, также были группы сравнения с цитостатиками колхаминном, и винкристином, активность которых изучена в дозах соответственно для каждого 2 и 0,4 мг/кг. Срок наблюдения: с начала эксперимента, т.е. перевивки опухоли, до гибели животных.

Результаты исследования. На штамме АКЭ было испытано влияние вещества К-2 в 2-х дозах на продолжительность жизни мышей с асцитом в сравнении с колхаминном (2 мг/кг) и винкристином (0,4мг/кг), вводимых 10-кратно. Для этого были выбраны концентрации К-2, равные МПД и ТД для мышей.

Гибель животных в контрольной группе началась с 14 дня после начала лечения, к 18 дню все животные в данной группе погибли, СПЖ мышей составила 16,2 дней. В группе с применением К-2 (100 мг/кг) гибель мышей началась лишь с 19 дня после начала лечения, и к 60 дню пала последняя мышь, СПЖ составила 33,6 дней, что дало увеличение продолжительности жизни (УПЖ) по сравнению с контрольной группой 107,4%, и Т/С%-207%, что является весьма существенным показателем для данного вида опухоли, В группе с К-2 (120 мг/кг) - СПЖ составила 26,2 дня, УПЖ - 62,5%, и Т/С%-122%. Следует отметить, что не всегда увеличение дозы приводит к более высокому эффекту, так более высокая дозы К-2 была на АКЭ менее эффективна.

В группе с использованием колхамина в дозе 2 мг/кг гибель мышей началась лишь с 16 дня после начала лечения, и к 23 дню пали 2 последние мыши, СПЖ в данном случае составила 19,8 дней и УПЖ был 22 % по отношению к контрольной группе, показатель Т/С% был равен 122%.. В группе с винкристином в дозе 0,4 мг/кг СПЖ составила 21,4% к контролю, УПЖ равен 36,4%, показатель Т/С% был равен 132% (табл. 1).

Как видно, активность К-2 была наиболее высокая в дозе 100 мг/кг и составляет 107,4 % УПЖ на опухоли АКЭ по сравнению с контрольной группой, К-2 в дозе 120 мг/кг был менее эффективен, однако его эффект был значительно выше эффекта препаратов, использованных для сравнения (колхамин, винкрестин).

Выводы:

1. Применение препарата К-2 в 2-х дозах на опухоли АКЭ показало, что активность К-2 выше в меньшей дозе

2. Активность К-2 на АКЭ существенно выше эффекта препаратов, использованных для сравнения (колхамин, винкрестин).

Таблица 1. Противоопухолевая активность соединений на штамме АКЭ (лечение со 2 дня после перевивки опухоли; 8 введенных веществ)

Препарат	Доза (мг/кг)	Количество животных в группе	Дни падежа	СПЖ (дни)	УПЖ (%)	Т/С%
1) Контроль		5	14-1 15-1 16-1 18-2	16,2		
2) К-2	100	5	19-1 21-1 33-1 35-1 60-1	33,6	107,4	207
3) К-2	120	5	16-1 20-1 32-2 61-1	26,2	62,5	162
4) Колхамин	2,0	5	16-1 18-1 19-1 23-2	19,8	22	122
5) винкристин	0,4	5	19-2 20-1 23-1 26-1	21,4	36,4	132

Литература:

1. Балицкий К.П., Воронина А.А. Лекарственные растения в терапии злокачественных опухолей. Из-во Ростовского унив., 1976, с.66-136.
2. Еникеева З.М., Ибрагимов А.А. Новый класс цитостатиков со стимуляцией колониеобразующих единиц на селезенке (КОЕс). Ташкент, 2016г, из-во «Fan va technology», 173с.
3. Методические рекомендации по доклиническому изучению общетоксического действия лекарственных средств. / Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. С.13-23 // Под ред. Мирнова А.Н.- М.-2012.-с.944.
4. Enikeeva Z.M. Sulfur-containing Aminoacid Derivatives of Colchicine and Colchamine and Derivatives of Izotiuronium and Mercaptoethylamine. Chemistry of Natural Compounds, 1998, V.35, №5, p. 556-563 Enikeeva Z.M. Sulfur-containing Aminoacid Derivatives of Colchicine and Colchamine and Derivatives of Izotiuronium and Mercaptoethylamine. Chemistry of Natural Compounds, 1998, V.35, №5, p. 556-563.
5. Garazd Y. L., Garazd M. M., Kartsev V. G. Synthesis of colchicine C-10-Amino-Acid derivatives //Chemistry of natural compounds. – 2015. – Т. 51. – №. 6. – С. 1138-1141.

ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА КОЛХАМЕТИН (К-2) НА АСЦИТНОЙ КАРЦИНОМЕ ЭРЛИХА

Юлдашев Ж.А., Еникеева З.М., Ибрагимов Ш.Н., Рахимов Н.М., Абдухалилов М.М.

Резюме. Цель исследования: изучить противоопухолевую активность нового противоопухолевого препарата «колхаметин» (К-2) на асцитной карциноме Эрлиха. Материал и методы исследований. Изучение противоопухолевой активности выполнено на 25 лабораторных мышцах с перевиваемой асцитной карциномой Эрлиха (АКЭ), которым вводили препараты (К-2, колхамин, винкристин) на 2 день после перевивки опухоли 10-кратно. Оценку результатов проводили по стандартным критериям: увеличение продолжительности жизни (УПЖ) по сравнению с контрольной группой, достоверными считали различия при $p < 0,05$. Результаты. Изучение активности нового разрабатываемого противоопухолевого препарата колхаметина (К-2) на асцитной карциноме Эрлиха выявило, что активность К-2 высокая и составляет в дозе 100 мг/кг 97,4 % УПЖ, в группе с К-2 (120 мг/кг) УПЖ - 62,5%, В группе с колхамин УПЖ был 22 % а в группе с винкрестином показатель УПЖ равен 36,4%. Выводы. Активность К-2 на асцитной карциноме Эрлиха выше эффекта препаратов, чем использованных для сравнения (колхамин, винкристин).

Ключевые слова: противоопухолевая активность, препарат К-2, колхамин, винкристин, асцитная карцинома Эрлиха.