

УЎК: 616.345-006:611.8-001.28 615.277.3:616-006.442/443



<https://dx.doi.org/10.36522/2181-9637-2019-5-5>

К-26 ПРЕПАРАТИНИНГ ЎСМАГА ҚАРШИ ВА РАДИОСЕНСИБИЛИЗАТОРЛИК ТАЪСИР МЕХАНИЗМИНИ ЎРГАНИШ

Ибрагимов Одил Аҳмедович

биология фанлари номзоди, катта илмий ходим

Еникеева Зулфия Махмудовна

биология фанлари доктори, профессор, бош илмий ходим

Агзамова Нигора Алимухамедовна

илмий ходим

Мадиёров Бахтиёр Тошпўлатович

тиббиёт фанлари номзоди, катта илмий ходим

Усманов Бекзод Байматович

тиббиёт фанлари номзоди, катта илмий ходим

Амонов Анвар Илҳомович

кичик илмий ходим

Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология
илмий-амалий тиббиёт маркази

Аннотация. Колхицин ҳосилали К-26 янги препарати АҚШ Саратон Миллий Институтида (NCI) *in vitro* усулида текширилганда юқори цитотоксин фаолликни намоён этган, ҳайвонларнинг бир қатор ўсма штамларида *in vivo* усулида текширилганда ўсмага қарши юқори фаолликни кўрсатди. К-26 препаратининг ўсмага қарши юқори фаоллиги, шунингдек, кейинги радиосенсибилизатор сифатидаги текширув учун таъсир механизмини ўрганиши қуйидагиларни талаб этди: алкилловчи (ДНК ва РНК синтезига таъсири, нуклеосома ораллиги деградацияси ва ДНК фрагментацияси), топоизомераза II фаоллигига таъсири ва дори устуворлиги, шунингдек, митотик фаоллиги ва КОЕс индукцияси. Механизм таъсирини ўрганиши давомида К-26 ДНК синтезини ингибирлайди, топоизомеразани ва MDR2 фаоллаштиради, p53 стимуллайди, бу унинг юқори ўсмага қарши фаол эканини тушунтиради, митотик фаоллиги эса туқималарнинг бўлиниши синхронизациясига олиб келади ва радиосенсибилизаторлик фаоллиги ошади. КХЭснинг стимуляцияси, гемопоэтик ва иммун ҳужайраларнинг ҳосил бўлишини таъминлаши организмни интенсификацияда цитотоксик таъсирдан сақлаш имконини бериши мумкин.

Таянч тушунчалар: препарат К-26, НК синтези, топоизомераза II нинг фаоллиги, MDR2, митозга таъсири, КОЕс, саркома 180 ўсмаси, радиосенсибилизация.

ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМА ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО И РАДИОСЕНСИБИЛИЗИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТА К-26

Ибрагимов Одил Аҳмедович

кандидат биологических наук, старший научный сотрудник

Еникеева Зулфия Махмудовна

доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник

Агзамова Нигора Алимухамедовна

научный сотрудник

Мадиёров Бахтиёр Тошпўлатович

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник

Усманов Бекзод Байматович

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник

Амонов Анвар Илхомович
младший научный сотрудник

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии

Аннотация. Новое производное колхицина препарат К-26 проявил высокую цитотоксическую активность *in vitro* в Национальном институте онкологии США (NCI) и высокую противоопухолевую активность *in vivo* на ряде перевивных опухолей животных. Высокая противоопухолевая активность препарата К-26, а также его дальнейшее изучение в качестве радиосенсибилизатора предполагает изучение таких сторон механизма действия, как алкилирующей (влияние на синтез ДНК и РНК, на межнуклеосомную деградацию и фрагментацию ДНК), влияние на активность топоизомеразы II и лекарственную устойчивость, а также на митотическую активность и индукцию КОЕс. При изучении этих сторон механизма действия было показано, что К-26 ингибирует синтез ДНК, активность топоизомераз и MDR2, стимулирует p53, что объясняет его высокую противоопухолевую, радиосенсибилизирующую и митотическую активность, приводящую к синхронизации деления клеток. Стимуляция КОЕс, которая обеспечивает образование гемопоэтических и иммунных клеток, может защищать организм от его интенсивного цитотоксического действия.

Ключевые слова: препарат К-26, синтез НК, активность топоизомеразы II, лекарственная устойчивость, MDR2, влияние на митоз, КОЕс, опухоль саркома 180, противоопухолевое действие, радиосенсибилизация.

ANTITUMOR AND RADIATION-SENSITIZING EFFECTS OF K-26

Ibragimov Adil Akhmedovich

PhD in Biological Sciences, Senior researcher

Yenikeyeva Zulfiya Makhmudovna

Doctor of Biological Sciences, Professor, Chief researcher

Agzamova Nigora Alimuhamedovna

Researcher

Madiyurov Bakhtiyor Toshpulatovich

PhD in Medical Sciences, Senior researcher

Usmanov Bekzod Baymatovich

PhD in Medical Sciences, Senior researcher

Amonov Anvar Ilkhomovich

Junior researcher

The Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology

Annotation. The new colchicine derivative 'K-26' manifested both high cytotoxic activity *in vitro* at the National Cancer Institute of the USA (NCI) and high antitumor activity in a number of transplanted animal tumors. The high antitumor activity of the K-26, as well as its further study as a radiation sensitizer, suggests the study of the alkylating action (effect on DNA and RNA synthesis, on internucleosomal degradation and DNA fragmentation), impact on topoisomerase II activity and drug resistance as well as mitotic activity and induction of CFU. The study showed that K-26 inhibits DNA synthesis, the activity of topoisomerases and MDR2. It stimulates p53, which explains its high antitumor and mitotic effect, leading to synchronization of cell division and radiation sensitizing activity. Stimulation of CFEC, which ensures the formation of hematopoietic and immune cells, can protect the body from its intense cytotoxic effect.

Key words: K-26 preparation, NK synthesis, topoisomerase II activity, drug resistance, MDR2, effect on mitosis, CFUC, sarcoma tumor 180, antitumor effect, radiation sensibility.

Введение

По гранту № ПЗ-201709069 авторами разрабатывается в качестве противоопухолевого препарата производное колхицина К-26 [1], проявившее высокую цитотоксическую активность *in vitro* в Национальном институте онкологии США (NCI), ранее была подтверждена его высокая противоопухолевая активность *in vivo* на ряде перевивных опухолей животных [2-4]. Также показана способность этого вещества усиливать действие облучения на интактных мышцах с введенным К-26 до облучения в дозе 1/3 от ЛД₁₆, что вызвало большую гибель животных, чем в контроле, найдено значение ФИД, равное 0,65-0,7 [5, 6]. Это обуславливает его радиосенсибилизирующее действие. В этой связи авторами изучен на животных с опухолями новый противоопухолевый препарат К-26 в качестве радиосенсибилизатора с противоопухолевым действием.

Высокая противоопухолевая активность препарата К-26, а также его дальнейшее изучение в качестве радиосенсибилизатора предполагает изучение таких сторон механизма действия, как алкилирующее влияние (на синтез ДНК и РНК, на межнуклеосомную деградацию и фрагментацию ДНК) и влияние на активность топоизомеразы II и лекарственную устойчивость. Было установлено, что производные трополоновых алкалоидов способны индуцировать КОЕс [5], в этой связи изучение этой особенности нового препарата представляет большой интерес.

Целью настоящего исследования является изучение митотической и алкилирующей активности, влияния нового препарата на топоизомеразу II, лекарственную устойчивость и p53, а также на КОЕс.

Методы исследования

Изучение митотической активности (митотического индекса) проводилось при внутрибрюшинном введении препаратов мышам в дозе, составляющей 1/2 СД (16). Через 30, 60 минут и каждый час в течение суток у забитых животных забирали 1 см двенадцатиперстной кишки декапитацией для гистологического исследования, фиксировали в смеси Боуэна. Затем ткань заливали в парафин и готовили гистологические препараты, окрашивая их гематоксилин+эозин и подсчитывали

под микроскопом количество клеток в крипте и количество клеток в делении, откуда вычисляли митотический индекс (МИ) и митотическую активность (МА) [7].

Алкилирующее действие (а/влияние) на синтез ДНК и РНК препаратов изучено при помощи спектрофотометрического метода на клетках опухоли Саркома 180. К суспензии клеток опухоли, в 96-луночных планшетах добавляли препарат в ТД мкг/мл и инкубировали 2 ч, при 37 °С и 5% CO₂ в CO₂ инкубаторе. Затем проводили выделение ДНК и РНК по методу [8]. Количественную оценку концентраций ДНК и РНК контрольных и опытных проб определяли спектрофотометрически при длине волны 260 нм.

Изучение влияния противоопухолевых препаратов на межнуклеосомную деградацию интактных клеток опухоли, *in vitro*. Для получения клеточных суспензий кусочки ткани опухоли помещали в среду «Игла» с конечной концентрацией 0,03% раствора коллагеназы и измельчали в стеклянном гомогенизаторе. Клеточную взвесь фильтровали через капроновый фильтр, отмывали и ресуспендировали в среде «Игла», содержащей 1% эмбриональной телячьей сыворотки (Seglen P.O., 1976). Для каждой пробы использовали клетки с титром по (2x10⁶) с добавлением к суспензии клеток терапевтической дозы соответствующего препарата, использованной для животного. Исследуемые пробы клеток культивировали в двух вариантах: 2 и 4 ч. Клетки каждой пробы осаждали, осадки объединяли и лизировали в буфере, ДНК экстрагировали смесью фенола и хлороформа (1:1) и осаждали этанолом в присутствии 0,3 М ацетата натрия при – 20 °С. Осадок обрабатывали РНК-азой А 20 мин. при 65 °С. Препараты ДНК наносили на 1,5% агарозный гель и проводили электрофорез. После окрашивания бромистым этидием гель фотографировали через проходящие лучи УФ трансиллюминатора по [8, 9]. Для изучения влияния препаратов на множественную лекарственную устойчивость и экспрессию опухолевого супрессора p53 использовали клетки опухоли саркомы 180, на которых проводили определение уровней мРНК гена MDR2 с помощью метода обратной транскрипции – полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР).

Для синтеза кДНК использовали полученную суммарную РНК клеток опухоли. кДНК получали с помощью реакционной смеси объемом 20 мкл, содержащей ОТ-буфер, 2 мкг суммарной клеточной РНК, 0,01 М ДТТ, 12 пмоль гексануклеотидного праймера, 0,5 мМ каждого из 4-х дезоксинуклеозидтрифосфатов, 20 ед. обратной транскриптазы M-MLV. Реакцию синтеза кДНК проводили в течение часа при температуре 37 °С, полученные при этом образцы были использованы для проведения ПЦР либо их хранили при температуре – 20 °С. ПЦР проводили по прописи протокола производителя (Био-Ген, Москва).

Изучение влияния соединений на численность эндогенных колониеобразующих

единиц в селезенке (КОЕс) проводили на беспородных мышах на аппарате THERATRON с мощностью 112 с Гр/мин, источник Со60 в сублетальной дозе, равной 6 Гр на 9-е сутки после облучения [10].

Результаты

Статокинетическое действие колхицина известно, сохранение этого свойства необходимо для его производных как потенциальных противоопухолевых препаратов. Блокада митоза колхицином приводит к резкому увеличению числа клеток в митозе.

Значения митотического индекса (МИ) эпителия крипт кишечника [6] в различные сроки после введения препаратов представлены в табл. 1.

Таблица 1

Митотический индекс эпителия крипт тонкого кишечника (в процентах) при введении животным препарата К-26 в сравнении с исходными колхицином

Шифр	Время исследования, часы					
	1	3	6	12	18	24
Колхицин	10,29±0,26	21,76±0,31	35,73 ±0,26	-	-	-
К-26	11,05 ±0,11	17,63 ±0,38	23,18 ±0,22	-	2,94 ± 0,22	5,53± 0,09
Контроль (твин-80)	5,54 ±0,08	5,56±0,30	6,31 ± 0,28	6,31 ± 0,28	6,62 ± 0,08	5,75±0,30

Максимальная задержка митотического деления наблюдалась при введении колхицина (35,73±0,26%) через 6 ч, в то же время как у К-26 МИ был ниже – около 23%, однако по сравнению с контролем на 19% выше.

Для сравнения митотической активности новых препаратов на крипты кишечника (нормальные активно пролиферирующие ткани) с их митотическим индексом в опухоли привлечены полученные нами данные об изучении цитотоксических и антимиотических свойств ряда производных колхицина на клеточной культуре линии СаРа (рак поджелудочной железы человека) в сравнении с колхицином и, в частности, воздействие К-26 [11].

При изучении митотической активности колхицина и этих соединений (табл. 2), которая определялась путем подсчета количества делящихся клеток на 2000 сосчитанных и выражалась в промилле (‰), было найдено, что

в опухолевой культуре К-26 обладает большим статмокинетическим действием, чем колхицин. МИ культур опухолевой ткани после воздействия К-26 был равен 120‰, в то время как у колхицина равен 80‰. Подсчет МИ интактных клеток составил 52‰.

Как видно из таблицы 2, К-26 обладает большим МИ на опухоли СаРа, чем колхицин, откуда следует, что в отличие от воздействия на нормальные клетки, где его МИ был ниже, чем у колхицина, в опухолевых клетках препарат К-26 оказал большую способность, нежели колхицин, останавливать их деление.

Статокинетические свойства соединений были подтверждены на штамме СаРа при воздействии на синтез ДНК по включению меченного ³Н-тимидина суммарного количества нуклеиновых кислот по (Спирину) и по содержанию белка (по Лоури). К-26 активно подавлял включение ³Н-тимидина в ДНК.

Таблица 2

Биологическая активность и митотический индекс колхицина и его аналога К-26 на клеточной культуре линии СаРа

Название соединения	Дозы веществ (мкг/мл), вызывающие CE_{50}			Митотический индекс, * $Mс\%$ $MI_{конт} 52\%$
	Включение 3H -тимидина	Содержание НК	Содержание белка	
Колхицин	0,001	0,01	0,1-10,0	80
К-26	1,0	0,1-10,0	0,1-1,0	120

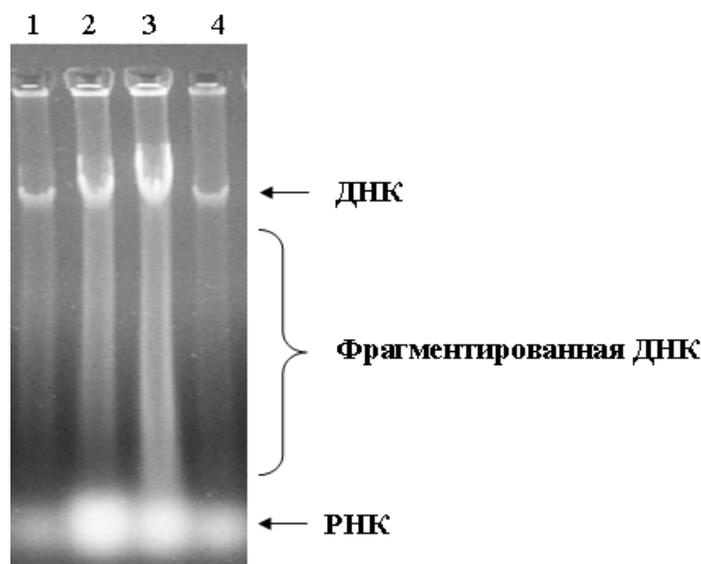
*Митотический индекс клеток линии СаРа составил 52%.

Концентрация, вызывающая 50% цитотоксический эффект, у колхицина была 0,001 мкг/мл, у К-26 – 1,0 мкг/мл, т.е. это соединение на 3 порядка менее цитотоксично, чем исходный колхицин, что обусловлено резким снижением его токсичности. Также для достижения CE_{50} в культуре тканей требовались концентрации веществ для колхицина менее 0,1 мкг/мл, для К-26 – в пределах от 0,1 до 10,0 мкг/мл. Таким образом, К-26 в сравнении с колхицином обладает более выраженным митотическим воздействием на опухоли и менее

влияет на нормальные активно пролиферирующие ткани.

Влияние К-26 на синтез ДНК и РНК исследовано на клетках саркомы 180 и селезенки мышей в сравнении с этопозидом.

На рисунке 1 представлена электрофореграмма качественной и количественной оценки синтеза ДНК и РНК. Результаты электрофореза тотальных препаратов нуклеиновых кислот опухоли и селезенки показали заметные различия воздействия К-26 и этопозида на мишени ДНК и РНК опухоли и селезенки.



Дорожки: 1–К-26/опухоль, 2–этопозид/опухоль, 3 – К-26/селезенка, 4 – этопозид/селезенка

Рис 1. In vivo, влияние К-26 и этопозида на синтез ДНК и РНК опухоли саркомы 180 и селезенки модельных животных

В опухолевых клетках К-26 ингибировал синтез ДНК на 85,0%, РНК на 65,0%, по сравнению с этопозидом, который ингибировал синтез ДНК и РНК опухоли на 55,0 и 35,0% (табл. 3.).

Таблица 3

In vivo, влияние противоопухолевых препаратов на синтез ДНК/РНК опухоли саркомы 180 и селезенки

Противо- опухолевые препараты	Ингибирование синтеза ДНК и РНК			
	Саркома 180		Селезенка	
	ДНК, в %	РНК, в %	ДНК, в %	РНК, в %
К-26	85,0	65	35,0	15,0
Этопозид	55,0	35,0	65,0	45,0

Синтез ДНК и РНК селезенки К-26 ингибировал на 35,0 и 15,0% соответственно, в то время как для этопозида обнаружен более высокий уровень ингибирования синтеза ДНК и РНК селезенки, чем опухоли (на 60 и 45,0%).

Таким образом, показано, что К-26 более интенсивно подавляет синтез ДНК опухоли до 85,0%, а селезенки – до 35,0%. Такая же корреляция наблюдается при ингибировании синтеза РНК опухоли – до 65,0% и селезенки – до 15,0%. У этопозида, напротив, уровень ингибирования синтеза ДНК/РНК опухоли ниже, чем у К-26 (55,0%/35,0%) и более высокий уровень ингибирования синтеза ДНК/РНК селезенки (60,0%/45,0%).

Этим экспериментом показано, что К-26 меньше негативно воздействует на селезенку, чем применяемый этопозид.

На электрофореграмме исследуемых препаратов во всех вариантах наблюдается фрагментация ДНК в пределах 90%, в результате подавления активности топоизомеразы II.

Таким образом, по уровню деградации ДНК, посредством ингибирования активности топоизомераз I и II, на полученных электрофореграммах (рис. 1.) из клеток опухоли Саркома 180 после воздействия препаратов показано, что исследуемые препараты К-26, а также препарат контроля этопозид ингибируют активность топоизомеразы II и способствуют межнуклеосомной деградации и фрагментации ДНК в пределах 90% в результате подавления активности топоизомераз.

Таблица 4

In vitro, влияние противоопухолевых препаратов на межнуклеосомную деградацию ДНК саркомы-180 и активность ТОРО II

Противоопухолевые препараты	Межнуклеосомная деградация ДНК, в %	Ингибирование активности ТОРО-II, в %
Этопозид	65	60
К-26	85	80
Контроль	0	0

Видно, что уровень межнуклеосомной деградации коррелирует с подавлением активности топоизомеразы и самый высокий процент ее подавления наблюдался под воздействием К-26 – на 80% выше, чем у этопозида (60%), известного ингибитора топоизомеразы II.

Ингибиторы топоизомеразы I связываются с комплексом «топоизомераза I-ДНК», образуя как бы тройной комплекс, который блокирует ферменты ДНК, обеспечивающие ее репарацию. В результате восстановления разорванной нити ДНК не происходит. Клетки задерживаются в S2-фазе и затем погибают. Топоизомераза II выполняет те же функции, что и топоизомераза I, но в отличие от последней образует разрывы сразу в двух ни-

тях ДНК. Хорошо известно, что основной механизм действия ионизирующей радиации на клетки – повреждение нитей ДНК, т.е. появление разрыва одной или двух нитей. Аналогичное действие характерно и для ингибиторов топоизомеразы. Поэтому их использование, как при химиотерапии, так и в комбинации с облучением, вызывает большой интерес [12].

Далее, у животных с опухолью саркома 180, получавших лечение препаратами К-26 и в параллельном опыте – этопозидом, была исследована экспрессия генов множественной лекарственной устойчивости MDR2 и опухолевого супрессора p53 опухоли и в клетках селезенки. В качестве контроля был использован референтный ген GARDH (рис. 2).

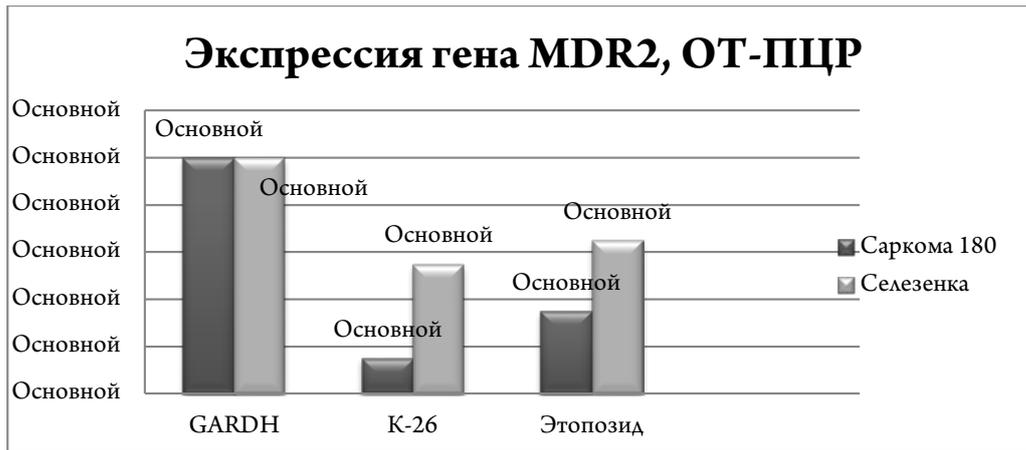


Рис 2. Влияние противоопухолевых препаратов К-26 и этопозида на экспрессию гена MDR2 клеток саркомы 180 и селезенки in vivo

Полученные результаты по экспрессии гена MDR2 в опухоли показали, что после лечения К-26 активизирует экспрессию гена MDR2 на 15,0%, этопозид – на 35,0%, по отношению к контрольному референтному гену

GARDH. При этом в клетках селезенки К-26 активизирует ген MDR2 на 55,0%, а этопозид – на 65,0% (рис. 3). Очевидно, что К-26 менее способствует развитию лекарственной устойчивости по сравнению с этопозидом.

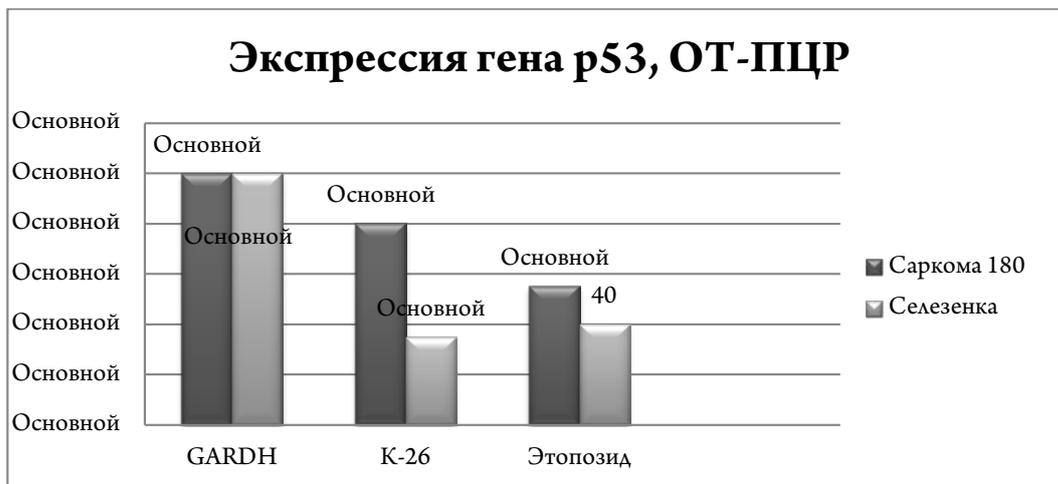


Рис 3. Влияние противоопухолевых препаратов К-26 и этопозида на экспрессию гена p53 клеток саркомы 180 и селезенки in vivo

Далее при исследовании экспрессии опухолевого супрессора p53 в клетках опухоли и селезенки у мышей, получавших лечение препаратами К-26 и в параллельном опыте этопозидом (рис. 4.), показано, что К-26 в опухоли активизирует p53 на 80,0% по сравнению с этопозидом, который активизирует этот ген на 55,0%. В клетках же селезенки К-26 активизирует p53 только на 35,0% и этопозид – на 40,0%.

Таким образом, установлено, что в клетках опухоли наблюдается низкий уровень экспрессии гена MDR2 под воздействием пре-

парата К-26 по сравнению с воздействием этопозидом. При этом в клетках селезенки наблюдается более высокий уровень экспрессии гена MDR2 (55%) под воздействием препарата К-26, что отражает большую чувствительность опухоли к новому препарату, чем восприимчивость нормального органа.

К тому же, в клетках опухоли, получившей воздействие исследуемого противоопухолевого препарата К-26, экспрессия гена p53 значительно увеличивается до 80%, (у этопозидом – до 55%), что определяет большую способ-

ность К-26 индуцировать апоптоз опухоли. На это указывает и способность препарата К-26 к выраженной межнуклеосомной дегградации ДНК (рис. 1). С другой стороны, более умеренная экспрессия гена p53 в клетках селезенки под воздействием К-26, в сравнении с этопозидом, говорит о том, что К-26 менее разрушительно воздействуют на селезенку.

Изучение влияния на КОЕс препарата К-26 в сравнении с облученным контролем при однократном внутрибрюшинном введении животным в терапевтической дозе и 1 мг/кг через 2 часа после облучения показало, что после воздействия облучения у интактных

животных колониеобразующая способность повышается, и в селезенке образуется от 3 до 5 (среднее – 4) колоний, в то время как у мышей, не подвергнутых облучению, было 2-3 (2, 6) колонии (табл. 5),.

Препарат К-26 в дозе 1 мг/кг способствовал индукции КОЕс до 12 ед., а в дозе 22мг/кг – 8 ед, что составило соответственно 500 и 300% в сравнении с интактной и группой контроля с облучением. Селезенки были больше, чем у облученного контроля, соответственно на 106 и 90,7%. Масса тимуса была в обоих случаях на 95 и 72,5% больше, чем в группе контроля 1.

Таблица 5

Влияние препарата К-26 на КОЕс, селезенку и тимус интактных и облученных животных (беспородные мыши)

Группы	Изменение массы тела животных за 9 дней, г	Масса селезенки (мг)	% изм. массы селезенки к контролю 1	Абсолют. число КОЕс	% КОЕс по отношению к интактной группе	% КОЕс по отношению к контролю 1	Масса тимуса (мг)	% изм. массы тимуса по отношению к контролю 1
1.Интактная	+5,5	78,0±5,4	65,3	2±0,4	0	-50	40	
2.Облучение (контроль 1)	+1,2	47,2±4,7	100	4±2,0	100	0	20	
3.К-26 (1мг/кг)	+7,3	97,5	106,6	12	500	200	39	95
4.К-26 (22 мг/кг)	+11	90	90,7	8	300	100	34,5	72,5

* $P < 0,01$ – по отношению к интактной группе.

Колхицин и колхамин в литературе [13] отнесены к радиомиметикам – веществам, сходным по действию с облучением, поэтому понятна их способность к индукции КОЕс. Следует отметить, что К-26 в силу своих структурных особенностей из-за введения окси и аминных фрагментов в молекулу колхицина, которое превращает его в вещество свободно радикальной природы [5], также является радиомиметиком и способствует тем самым стимуляции КОЕс.

Видимо, введение такого вещества является сигналом стромального окружения костного мозга к защите организма от его цитотоксического воздействия. Индукция выброса КОЕс, которая происходит при облучении, когда организм, защищаясь, выбрасывает несколько колоний (4-5 ед.) из костного мозга, усиливается в случае с новым препаратом, а стимуляция большего количества КОЕс, когда появляются будущие гемопоэтические и иммунные клетки, защищает организм от их цитотоксического действия [5].

Выводы

Проведенные исследования показали, что препарат К-26 обладает рядом повреждающих опухоли свойств: митотической активностью, в высокой степени – алкилирующей, способствуют межнуклеосомной дегградации и фрагментации ДНК, ингибируют топоизомеразы I и II, что и обуславливает его высокий противоопухолевый эффект: и теоретический, и радиосенсибилизирующий. Чем более подавляется новыми препаратами активность топоизомераз и стимулируется p53 – индуктор апоптоза, тем выше преодоление лекарственной устойчивости. При этом способность к выбросу КОЕс защищает организм от последствий их цитотоксического действия.

Работа выполнена при финансовой поддержке фонда прикладных исследований Республики Узбекистан (проект № ПЗ-201709069).

Источники и литература

1. Еникеева З.М., Кузнецова Н.Н., Димант И.Н., Бегишева А.И., Султанова Д.Ш. 10-дезметокси-10-(N,N-бис (2-гидроксиэтил)амино)-7-(N-дезацетил) колхицин, обладающий цитостатическим действием на клетки рака поджелудочной железы человека и антимиотическим эффектом. Патент UZ № 951С1 20000000, [UZC] 951, 2003.
2. Еникеева З.М., Ибрагимов А.А., Юсупова А.А., Фузаилова Т.М., Абдирова А.Ч. Изучение противоопухолевой активности новых производных колхицина К-26, К-60 и К-61 в сравнении с таксолом и этопозидом // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2015. – №1. – С. 23-26.
3. Еникеева З.М., Юсупова А.А., Фузаилова Т.М., Агзамова Н.А., Рахматова Д., Изучение противоопухолевой активности препаратов 3-х новых производных колхицина (К-26, К-60 и К-61) // Тезисы 8-ой конференции по фундаментальной онкологии (Петровские чтения). – С-Петербург, 2012. – С. 62-63.
4. Фузаилова Т.М., Юсупова А.А., Рахматова Д., Еникеева З.М. Изучение противоопухолевой активности препарата К-26 – нового производного колхицина // Сборник Съезда онкологов и радиологов стран СНГ. – Астана, 2012. – №1071. – С. 505.
5. Еникеева З.М., Ибрагимов А.А. Новый класс цитостатиков со стимуляцией колониеобразующих единиц на селезенке (КОЕс). Т.: Fan va texnologiya, 2016. – 173 с.
6. Enikeeva Z.M., Goloscharova J.A., Agzamova N.A. The radiosensibilizing activity of colchicine derivatives // Abstracts 5 the international Symposium on the Chemistry of natural compounds. – Т.: Uzbekistan. – 20-23 May. – 2003. – P. 299.
7. Enikeeva Z.M., Goloscharova J.A. Toxic and Antimitotic Property of a Series Colchicine Derivatives // Chemistry of Natural Compounds. – 1998. – V.32. – № 3. – P. 343-344.
8. Маниатис Т., Фрич Э., Сэмбрук Дж. Молекулярное клонирование. Методы генетической инженерии. – М.: Мир, 1984.
9. Самусенко А. В. Механизмы гибели клеток при действии оливомицина и его производных. Автореф. к.м.н. – М., 2009.
10. Till J.E., Mc Culloch E.A. A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells // Radiat. Res. – 1961. – V.14. – №1. – P. 213-222.
11. Enikeeva Z.M., Nurullaeva D.Sh., Kuznecov N.N., Hashimova Z.S. Effect of Desacetylation on Statmokinetic Activity of Colchicine Derivatives // Chemistry of Natural Compounds. – 2002. – V.38. – №6. – P. 474-475.
12. Канаев С.В. Обоснование использования цитостатиков в качестве радиосенсибилизаторов при химиолучевом лечении злокачественных опухолей // Материалы XII Российского онкологического конгресса. – М.: 2008. – С. 67-70.
13. Холин В.В. Радиобиологические основы лучевой терапии злокачественных опухолей. – Л.: Медицина, 1979.

Рецензент:

Ибрагимов Ш.Н., к.м.н., зав. отделом РСНПМЦОиР