

ИЗУЧЕНИЕ ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ТЕФЭСТРОЛА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗА

Собирова Азизахон Собит кизи

студент Ташкентской Медицинской Академии, Узбекистан, г. Ташкент

Абдувалиев Анвар Арсланбекович

канд. биол. наук, доцент кафедры гистологии и медицинской биологии Ташкентской Медицинской Академии, Узбекистан, г. Ташкент

Изучение фармакологических свойств ряда индивидуальных сложных эфиратерпеноидных спиртов, выделенных из специфических растений произрастающих в Центральной Азии, способствовало выявлению соединений выраженной эстрогенной активностью [1, 2]. На основе одного из них – ферутинин, выделенного *Ferula tenuisekta*, обладающего выраженным эстрогенным действием, разработан лекарственный препарат - тефэстрол, который разрешен для широкого применения в акушерско-гинекологической практике [3, 4]. Учитывая, что роль эндокринной терапии гормонозависимых опухолей как в сочетании с оперативным вмешательством, так и в случаях консервативной лечения остается актуальной. Было исследовано влияния тефэстрола и в этом направлении. Предполагается, что в отдельных случаях у больных при раке молочной железы (РМЖ) в постменопаузе и у больных, опухолевые клетки которых содержат рецепторы к стероидным гормонам, они способны в отдельных случаях заменить хирургические методы кастрации [5].

Цель исследования - изучить цитотоксический эффект и индукцию апоптоза при действии на опухолевые клетки молочной железы и эндометрия различных доз тефэстрола.

Материал и методы исследования.

Использовались образцы опухолевых тканей полученных из биопсийного и операционного материалов пациентов с верифицированным диагнозом рак молочной железы.

В качестве референс препаратов были использованы доксорубин (производства EBEWE Pharma) и эстрадиол (производства GedeonRichter).

Цитотоксическую активность препаратов определяли согласно методике [6].

Результаты исследования и их обсуждение. Тефэстрол в дозе $500 \text{ мкг}/8 \cdot 10^6$ клеток, вызывал высокую цитотоксическую гибель опухолевых клеток молочной железы, полученных из образца опухолевой ткани больной РМЖ на стадии $T_2N_1M_0$ (табл. 1). Общая гибель клеток равнялась 74%, в том числе индукция апоптоза была 18%. С уменьшением дозы воздействия тефэстрола до $10 \text{ мкг}/8 \cdot 10^6$ клеток, уменьшается и его противоопухолевая активность (62%), однако остается высокой апоптозная гибель клеток (10%). В контрольной группе гибель опухолевых клеток составила 2%. Приведенные для сравнения результаты известных противоопухолевых препаратов доксорубин и эстрадиол, используемых в общепринятой схеме лечения рака молочной железы в оптимальных дозах свидетельствуют о высокой цитотоксической активности доксорубина при действии на опухолевые клетки, но при этом отмечена самая низкая апоптозная гибель клеток. Эстрадиол вызывал умеренную гибель клеток, которая была на уровне 50%, но индукция апоптоза была высокой (7%).

Исследование воздействия доксорубина в дозе $10 \text{ мкг}/8 \cdot 10^6$ клеток показало, что гибель

опухолевых клеток молочной железы составила 95%, апоптоз был обнаружен в 5% клеток. Следовательно, в данном случае клеточная смерть при воздействии доксорубина происходит по типу некроза, а апоптоз выражен слабо.

Другой образец опухолевой ткани был взят из операционного материала больной с диагнозом рак тела матки T₂N₁M₀ (табл. 2). Целью данного эксперимента было установление цитотоксического эффекта тефэстрола в опухолевых клетках эндометрия, другого генеза отличного от клеток молочной железы.

Были использованы те же дозы тефэстрола и тест-культура опухолевых клеток эндометрия.

В ходе эксперимента было выявлено, что доза 50 мкг/8·10⁶ клеток вызвала самую высокую индукцию апоптоза до 15%, за счет этого и общая гибель опухолевых клеток была достаточно высокой (до 73%).

Таблица 1.

Цитотоксическая активность тефэстрола при воздействии на опухолевые клетки молочной железы T2N1M0 в сравнении с эстрадиолом и доксорубицином

Препарат	Доза воздействия, мкг/млн клеток	Количество клеток, % (n=100)			Цитотоксическая активность (суммар- но погибшие и апоптоз), %
		погибших	живых	апоптоз	
Тэфэстрол	500	56	26	18	74,0±4,4*
	50	13	76	11	24,0±4,3*
	10	52	38	10	62,0±4,9*
	1	8	90	2	10,0±3,0*
Эстрадиол	1	38	55	7	45,0±5,0*
Доксорубин	10	93	4	3	96,0±1,9*
Контроль	-	2	98	0	2,0±1,4*

* - $p < 0.05$ по сравнению с контролем

Таблица 2.

Цитотоксическая активность тефэстрола при воздействии на опухолевые клетки эндометрия

Препарат	Доза воздействия, мкг/млн клеток	Количество клеток, % (n=100)			Цитотоксическая активность (суммар- но погибшие и апоптоз), %
		погибших	живых	апоптоз	
Тэфэстрол	500	76	20	4	80,0±3,2*
	50	58	27	15	73,0±4,4*
	10	36	58	6	42,0±4,9*

	1	7	90	3	10,0±3,0*
Контроль	-	4	96	0	4,0±1,2*

* - $p < 0.05$ по сравнению с контролем

Заключение. Наибольшую противоопухолевую активность тефэстрол проявил в дозе 500 мкг/8·10⁶ клеток, вызывая общую гибель опухолевых клеток молочной железы при стадии T₂N₁M₀ до 74 %, в том числе индуцируя апоптоз в 18% клеток. При этом, при воздействии тефэстрола на опухолевые клетки, находящиеся в эстрогендефицитном состоянии, он, очевидно, взаимодействует с рецепторами, но проявляет слабый эстрогеноподобный эффект.

Представленные экспериментальные данные показывают, что тефэстрол как и другие фитоэстрогены, способен модулировать специфические ответы тканей-мишеней репродуктивных органов и влиять на рецепцию, продукцию и метаболизм эндогенных гормонов, а так же на их действие, на клеточном уровне. Возможно, тефэстрол может обладать способностью мимикрировать или блокировать действие эндогенных эстрогенов. Клетка может ответить на воздействие эстрогенов, если они взаимодействуют со своим рецептором. Рецептор структура димерная и может составлять различные комбинации, которые способны взаимодействовать как с эстрогенами, так и с фитоэстрогенами. Поэтому между ними формируется определенная «конкуренция» за рецепторы.

Список литературы:

1. B.F. Rasulev, A.I. Saidkhodzhaev, S. Nazrullaev et al. Molecular modelling and QSAR analysis of the estrogenic activity of terpenoids isolated from Ferula plants // SAR and QSAR in Environmental Research. - 2007. - V.18, №7-8. - P. 662-673.
2. Саидходжаев А.И., Никонов Г.К. Строение ферутина // Химия природ. соедин. - 1973 - №1. - С.28-31.
3. Назруллаев С.С., Хушбакова З.А., Сыров В.Н. и соавт. Экспериментальная оценка действия новой лекарственной формы тефэстрола на репродуктивную функцию крыс // Эксперим. и клин. фармакол.- 2006.- №3. - С. 35-39.
4. Курмуков А.Г., Ахмедходжаева Х.С. Эстрогенные лекарственные препараты из растений рода ферул. - Ташкент, 1994. - 71 с.
5. Cuzick J. Preventive therapy for cancer. // Lancet Oncol. - 2017. - 18(8). - P. e472-e482.
6. Абдувалиев А.А., Гильдиева М.С. Дифференциальное окрашивание опухолевых клеток трипановым синим для определения апоптоза // Клиническая лаб. диагностика. - 2006.- №2,- С.36-38.