

БИОЛОГИЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

Научная статья

УДК 616.5-006.3.04: 632.934.3: 612.08

DOI: 10.17816/pmj402138-143

ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ РАСТВОРА ПРИРОДНОГО ВЕЩЕСТВА G-01 НА ПРИМЕРЕ САРКОМЫ M-1 БЕЗ НАЛИЧИЯ АДЬЮВАНТА

**Ф.З. Мирсаева¹, Р.М. Гарайшин^{1*}, Ш.Р. Кзыргалин¹, Р.Р. Китапова¹,
Д.А. Костромина², Д.Р. Гарайшина¹, Т.Р. Залеев¹**

¹Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа,

²Республиканский клинический онкологический диспансер, г. Уфа, Россия

ANTITUMOR ACTIVITY OF SOLUTION OF NATURAL SUBSTANCE G-01 AT THE EXAMPLE OF SARCOMA M-1 WITHOUT ADJUVANT AVAILABLE

**F.Z. Mirsaeva, R.M. Garaishin^{1*}, Sh.R. Kzyrgalin¹, R.R. Kitapova¹, D.A. Kostromina²,
D.R. Garaishina¹, T.R. Zaleev¹**

¹Bashkir State Medical University, Ufa,

²Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Russian Federation

© Мирсаева Ф.З., Гарайшин Р.М., Кзыргалин Ш.Р., Китапова Р.Р., Костромина Д.А., Гарайшина Д.Р., Залеев Т.Р., 2023
тел. +7 917 794 52 79

e-mail: garaishin@list.ru

[Мирсаева Ф.З. – доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургической стоматологии; Гарайшин Р.М. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6690-4086>; Кзыргалин Ш.Р. – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9721-108X>; Китапова Р.Р. – кандидат фармакологических наук, доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9911-5665>; Костромина Д.А. – врач-онколог, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3076-850X>; Гарайшина Д.Р. – студентка IV курса педиатрического факультета, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9971-071x>; Залеев Т.Р. – студент IV курса лечебного факультета].

© Mirsaeva F.Z., Garaishin R.M., Kzyrgalin Sh.R., Kitapova R.R., Kostromina D.A., Garaishina D.R., Zaleev T.R., 2023
tel. +7 917 794 52 79

e-mail: garaishin@list.ru

[Mirsaeva F.Z. – MD, PhD, Professor of the Department of Surgical Dentistry; Garaishin R.M. (*contact person) – Candidate of Medical Sciences, Assistant, Department of Oncology with Courses of Oncology and Pathological Anatomy, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6690-4086>; Kzyrgalin Sh.R. – Assistant, Department of Oncology with Courses of Oncology and Pathological Anatomy, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9721-108X>; Kitapova R.R. – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Department of Pharmacology with Course of Clinical Pharmacology, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9911-5665>; Kostromina D.A. – oncologist, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3076-850X>; Garaishina D.R. – fourth-year student, Pediatric Faculty, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9971-071x>; Zaleev T.R. – fourth-year student, Medical Faculty].

Цель. Изучить свойства раствора G-01 при однократном введении, изменяя концентрацию раствора.

Материалы и методы. В качестве средства воздействия на животных использовался моносахарид – гексоза. Рабочий шифр: G-01. Животные были разделены на пять групп: 1-я – 10 крыс (получивших 10%-ный раствор G-01 п/к, однократно); 2-я – 10 крыс (получивших 15%-ный раствор G-01 п/к, однократно); 3-я – 10 крыс (получивших 20%-ный раствор G-01 п/к, однократно); 4-я – 10 крыс (получивших 25%-ный раствор G-01 п/к, однократно); 5-я – 10 крыс (контрольная – животные, не получившие терапии раствором G-01 в различных концентрациях).

Результаты. В процессе наблюдения за животными, после перевивки взвеси опухолевых клеток, обнаружен рост солидной опухоли в 100 % случаев у крыс контрольной группы. В опытных группах, в которых использовался 10%- и 25%-ный раствор G-01, также обнаружен рост солидных опухолей. Причем скорость роста и объем опухолей, визуальнo в группах не отличались. У 3 из 10 крыс, получивших 15%-ный раствор G-01, опухоль развилась, как и у 2 из 10 крыс, получивших 20%-ный раствор G-01.

Выводы. Результаты проведенной работы доказывают, что вещество природного происхождения G-01 является генератором адаптивного иммунитета для профилактики развития опухолевого процесса. В случае развития заболевания позволяет добиться регрессии опухоли без развития серьезных нежелательных явлений, влияющих на качество жизни животных, что является главной целью противоопухолевого лечения или профилактики любого онкологического заболевания.

Ключевые слова. G-01, перевивная опухоль, саркома M-1.

Objective. To study the properties of the solution G-01 in a single injection while changing the concentration of the solution.

Materials and methods. The monosaccharide hexose was used as a means of exposing animals. Working code: G-01. The animals were divided into 5 groups: group 1– 10 rats (who received a 10 % solution of G-01 sc, once), group 2 – 10 rats (who received a 15 % solution of G-01 sc, once), group 3 – 10 rats (who received a 20 % solution of G-01 sc, once), group 4 – 10 rats (who received a 25 % solution of G-01 sc, once), group 5 – 10 rats (control group – did not receive G-01 solutions in various concentrations).

Results. During the observation of animals, after transplanting a suspension of tumor cells, the growth of a solid tumor was detected in 100 % of cases in rats of the control group. In the experimental groups, in which 10 % and 25 % G-01 solution was used, the growth of solid tumors was also detected. Moreover, the growth rate and volume of tumors, visually, did not differ in the groups. In rats, who received a 15 % solution of G-01, a tumor developed in 3 out of 10 rats. In rats, who received a 20 % solution of G-01 – in 2 out of 10 rats.

Conclusions. The results of the work carried out prove that the substance of natural origin G-01 is a generator of adaptive immunity for the prevention of the development of the tumor process. In case of the development of the disease, it allows to achieve a tumor regression without the development of serious adverse events affecting the quality of life of animals, that is the main goal of antitumor treatment or prevention of any oncological disease.

Keywords. G-01, transfused tumor, M-1 sarcoma.

ВВЕДЕНИЕ

В 60-х гг. Ф. Бернет выдвинул гипотезу об иммунологическом надзоре (immune surveillance) применительно к опухолям – теоретически привлекательную гипотезу, однако за прошедшие годы не нашедшей твердой фактической опоры ни в клинике, ни в эксперименте. С одной стороны, у мышей-мутантов, у которых нет лимфоцитов (т.е. совсем нет иммунной системы), частота возникновения опухолей практически такая же, как у мышей с иммунной системой. Анало-

гично и у людей с врожденными иммунодефицитами: если у них и встречаются, какие либо опухоли чаще, чем в среднем по популяции, то это вирус-индуцированные опухоли, т. е по сути инфекции трансформирующими вирусами. Инфекции действительно основной природный предмет иммунологического надзора [1].

Возникновение злокачественного новообразования любой клеточной природы лежит в основе срыва адаптивного иммунитета [2; 3], как и ускользание опухолевых клеток от «надзора» иммунной системы [4].

Понятие иммунотерапии опухолей, учитывая вышесказанное, в большинстве случаев проблематично (если опухоль не объект для иммунного распознавания). Исходя из вышеперечисленного, мы предположили, что вещество природного происхождения G-01 может быть генератором адаптивного иммунитета для профилактики развития опухолевого процесса [1; 5; 6].

Пассивная терапия антителами направлена на повышение активности иммунной системы без целенаправленного воздействия на опухолевые клетки. Например, цитокины непосредственно стимулируют иммунную систему и повышают иммунную активность. Ингибиторы контрольных точек нацелены на белки (иммунные контрольные точки), которые обычно ослабляют иммунный ответ. Это повышает способность иммунной системы атаковать опухолевые клетки [3; 7].

Цель исследования – изучить свойства раствора G-01 при однократном введении, изменяя концентрацию раствора.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Исследование выполнено на базе Научно-исследовательского института онкологии Башкирского государственного медицинского университета.

Опыты проведены на разнополых беспородных белых крысах-альбиносах линии Wistar. Штамм опухоли саркомы М-1 приобретен в лаборатории комбинированной терапии опухолей Банки опухолевых штаммов РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Животных содержали в стандартных условиях на естественном питании в соответствии с действующими нормами содержания экспериментальных животных. Все манипуляции на животных проводили согласно международным этическим и научным стандартам планирования и выполнения исследований на животных. Опухоль прививалась в 100 % случа-

ев [8; 9]. Спонтанных регрессий в группах контроля не наблюдалось.

В качестве средства воздействия на животных использовался моносахарид-гексоза. Рабочий шифр: G-01.

Животные были разделены на пять групп: 1-я – 10 крыс (получивших 10%-ный раствор G-01 п/к, однократно); 2-я – 10 крыс (получивших 15%-ный раствор G-01 п/к, однократно); 3-я – 10 крыс (получивших 20%-ный раствор G-01 п/к, однократно); 4-я – 10 крыс (получивших 25%-ный раствор G-01 п/к, однократно); 5-я – 10 крыс (контрольная – животные, не получившие терапии раствором G-01 в различных концентрациях). Однократное введение выбрано по аналогии с вакцинами, использующимися однократно для выработки полноценного иммунного ответа (антирабическая, противостолбнячная и т.д.).

Полученные в ходе исследования медико-биологические данные обрабатывались с применением программы Statistica 7 (Stat Soft) версии 6.0. Сопоставление частотных характеристик качественных показателей проводилось с помощью непараметрических метода – точного критерия Фишера (для малых групп). Все эксперименты на животных проводились с соблюдением международных и российских этических принципов и норм биоэтики.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

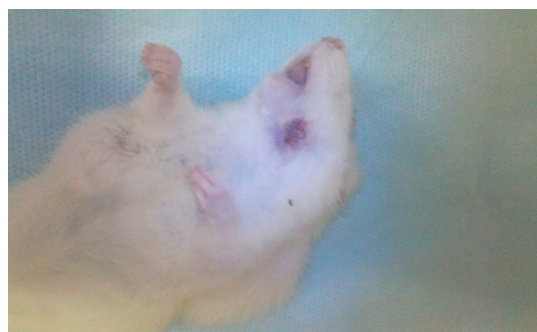
Спустя месяц после введения п/к 10, 15, 20%- и 25%-ных растворов G-01 в количестве 0,4 мл взрослым особям весом от 200 до 250 г, без разделения по полу произведена перевивка саркомы М-1. В процессе наблюдения за животными после перевивки взвеси опухолевых клеток обнаружен рост солидной опухоли в 100 % случаев у крыс контрольной группы (рис. 1, 2). В опытных группах, в которых использовался 10%- и 25%-ных раствор G-01 также обнаружен рост солидных опухолей. Причем скорость роста и объем



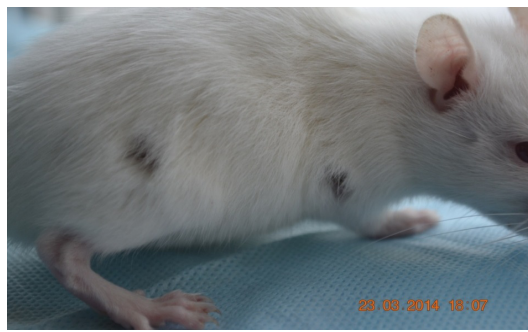
а



а



б



б

Рис. 1. Контроль после прививки саркомы М-1:
а – на 31-е сутки; б – на 72-е сутки

опухолей визуально в группах не отличались. У 3 крыс из 10, получивших 15%-ный раствор G-01, опухоль развивалась, как и у 2 из 10 крыс, получивших 20%-ный раствор G-01.

В основе изучения свойств препаратов природного или искусственного происхождения является создание модели на животных. Изучение свойств иммунитета заменой другими моделями (культурами клеток или тканей, компьютерными технологиями) не раскрывает даже малой доли свойств иммунной системы. На изучение многих процессов уходят месяцы, годы коллективной кропотливой работы.

Результаты проведенного исследования выявили, что в группе контроля опухоль привилась у 10 из 10 особей. Продолжительность жизни крыс в среднем составила 54 дня после прививки опухоли. Спонтанных регрессий или отторжения опухолевой ткани в группе контроля не отмечалось. В опытной группе



в

Рис. 3. Динамика отторжения
трансплантируемой подкожно саркомы М-1:
а – 31-е сутки после прививки; б – 34-е сутки
после прививки; в – 40-е сутки после прививки

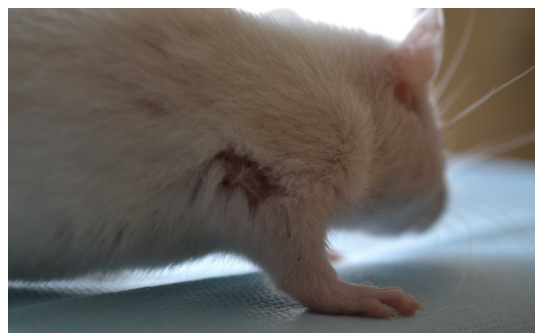
рост опухоли отмечен у 5 из 8 особей, с последующим отторжением опухолей у всех особей (рис. 3, 4). У особи, изображенной на рис. 4, через два месяца вновь отмечен рост опухоли до 1,7 см, только уже в правой подмышечной области, спустя три недели произошло отторжение опухоли (рис. 4, в).



a



б



в

Рис. 4. Отдельный случай динамики отторжения трансплантируемой подкожно саркомы М-1: *a* – 35-е сутки после прививки; *б* – 39-е сутки после прививки; *в* – 81-е сутки после трансплантации саркомы М-1

Считается, что спонтанная регрессия злокачественной опухоли – это явление исчезновения раковых клеток без какого-либо лечения [10; 11]. Известно, что спонтанные регрессии связаны с острыми инфекциями,

вакцинотерапией, хирургическим удалением злокачественной опухоли и приемом лекарственных средств растительного происхождения [7]. В нашем эксперименте мы наблюдали именно отторжение опухоли, а не спонтанную регрессию. В дальнейшем G-01 может использоваться в клинической практике, так как дает преимущества перед другими методами профилактики и лечения и не имеет аналогов.

ВЫВОДЫ

1. Результаты проведенной работы доказывают, что вещество природного происхождения G-01 является генератором адаптивного иммунитета для профилактики развития опухолевого процесса.

2. В случае развития заболевания позволяет добиться регрессии опухоли без развития серьезных нежелательных явлений, влияющих на качество жизни животных, что является главной целью противоопухолевого лечения или профилактики любого онкологического заболевания.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Мейл Д.* Иммунология: пер. с англ. М.: Логосфера 2007; 568.
2. *Nayeon Choi, Jae Keun Cho, Chung-Hwan Baek, Young-Hyeh Ko & Han-Sin Jeong.* Spontaneous regression of metastatic cancer cells in the lymph node: a case report. BMC Research Notes 2014; 7: 293.
3. *Everson T.C.* Spontaneous regression of cancer. Prog Clin Cancer. 1967; 3: 79–95.
4. *Трещалина Е.М.* Противоопухолевая активность веществ природного происхождения. М.: Практическая медицина 2005; 270.
5. *Хаитов Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г.* Иммунология. М.: Медицина 2000; 432.
6. *Cole W.H., Everson T.C.* Spontaneous regression of cancer: preliminary report. Ann Surg.

1956; 144: 366–383. DOI: 10.1097/00000658-195609000-00007.

7. Модели и методы экспериментальной онкологии. Под ред. А.Д. Тимофеевского. М.: Медгиз 1960; 246.

8. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Ярилин А.А. Руководство по клинической иммунологии. М.: ГЭОТАР-Медиа 2009; 352.

9. Trisha Greenhalgh the basics EVIDENCE – BASED MEDICINE Translated from English Edited by akad. RAS I.N. Denisova, K.I. Saitkulova, V.P. Leonova. 4th edition, revised and expanded. 2018.

10. Devita V., Lawrence T., Rosenberg S. Cancer: principles & practice of oncology: primer of the molecular biology of cancer. Medicine 2018; 30 December.

11. Hoption Cann S.A., van Netten J.P., van Netten C., Glover D.W. Spontaneous regression: a hidden treasure buried in time. Med Hypotheses. 2002; 58: 115–119. DOI: 10.1054/mehy.2001.1469.

REFERENCES

1. Meil D. Immunology. Per. from English. Moscow: Logosphere, 2007; 568 (in Russian).

2. Nayeon Choi, Jae Keun Cho, Chung-Hwan Baek, Young-Hyeh Ko & Han-Sin Jeong. Spontaneous regression of metastatic cancer cells in the lymph node: a case report. BMC Research Notes 2014; 7: 293 (in Russian).

3. Everson T.C. Spontaneous regression of cancer. Prog Clean Cancer. 1967; 3: 79–95.

4. Treshchalina E.M. Antitumor activity of substances of natural origin. Moscow: Practical medicine 2005; 270 (in Russian).

5. Khaitov R.M., Ignatieva G.A., Sidorovich I.G. Immunology. Moscow: Medicine 2000; 432 (in Russian).

6. Cole W.H., Everson T.C. Spontaneous regression of cancer: preliminary report. Ann Surg. 1956; 144: 366–383. DOI: 10.1097/00000658-195609000-00007.

7. Models and methods of experimental oncology. Ed. A.D. Timofeevsky. Moscow: Medgiz 1960; 246 (in Russian).

8. Khaitov R.M., Pinegin B.V., Yarilin A.A. Guide to Clinical Immunology. Moscow: GEOTAR-Media 2009; 352 (in Russian).

9. Trisha Greenhalgh the basics EVIDENCE – BASED MEDICINE Translated from English Edited by akad. RAS I.N. Denisova, K.I. Saitkulova, V.P. Leonova. 4th edition. revised and expanded. 2018 (in Russian).

10. Devita V., Lawrence T., Rosenberg S. Cancer: principles & practice of oncology: primer of the molecular biology of cancer. Medicine 2018; 30 December.

11. Hoption Cann S.A., van Netten J.P., van Netten C., Glover D.W. Spontaneous regression: a hidden treasure buried in time. Med Hypotheses. 2002; 58: 115–119. DOI: 10.1054/mehy.2001.1469.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 24.03.2023

Одобрена: 31.03.2023

Принята к публикации: 03.04.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Противоопухолевая активность раствора природного вещества G-01 на примере саркомы М-1 без наличия адьюванта / Ф.З. Мирсаева, Р.М. Гарайшин, Ш.Р. Кыргалин, Р.Р. Китапова, Д.А. Костромина, Д.Р. Гарайшина, Т.Р. Залеев // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 2. – С. 138–146. DOI: 10.17816/pmj402138-143

Please cite this article in English as: Mirsaeva F.Z., Garaishin R.M., Kzyrgalin Sh.R., Kitapova R.R., Kostromina D.A., Garaishina D.R., Zaleev T.R. Antitumor activity of solution of natural substance G-01 at the example of sarcoma M-1 without adjuvant available. Perm Medical Journal, 2023, vol. 40, no. 2, pp. 138-143. DOI: 10.17816/pmj402138-143