



Противоопухолевые эффекты антагониста тирозинкиназных TrkA рецепторов соединения ГК-1 у мышей с перевиваемой аденокарциномой молочной железы Ca755

Коваленко Л. П., Поварнина П. Ю., Журиков Р. В., Алексеева С. В., Колик Л. Г.,
Гудашева Т. А., Дурнев А. Д., Дорофеев В. Л.

ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»,
Москва, Российская Федерация

Аннотация

Целью настоящей работы явилась оценка влияния оригинального антагониста тирозинкиназных TrkA рецепторов соединения ГК-1 на показатели торможения роста опухоли (ТРО), среднюю продолжительность жизни и гематологические показатели у самок мышей линии C57Bl/6 с перевиваемой аденокарциномой молочной железы Ca755. В качестве препарата сравнения и для подтверждения валидности модели использовали доксорубицин. Соединение ГК-1, вводимое внутривенно в дозе 10 мг/кг в течение 14 дней, вызывало значимое торможение роста опухоли (ТРО) на 9-, 15- и 21-е сутки развития аденокарциномы Ca755, на 21-е сутки ТРО составило 60 %. Введение соединения ГК-1 в дозах 1 и 10 мг/кг привело к значимому увеличению средней продолжительности жизни животных (УПЖ), соответственно, на 53 и 47 %. Медиана выживаемости, оцениваемая по методу Каплана–Мейера у животных активного контроля, составила 18 дней, а при введении ГК-1 в дозах 1 и 10 мг/кг — 30 дней. Положительных изменений гематологических показателей после введения ГК-1 отмечено не было. Доксорубицин, вводимый на 2- и 4-е сутки развития опухоли в дозе 4 мг/кг, вызывал торможение роста опухоли на 73 % на 21-е сутки наблюдений, УПЖ — 58 % при медиане выживаемости равной 31 дню. Полученные данные указывают на перспективность дальнейшего изучения противоопухолевых свойств соединения ГК-1.

Ключевые слова: ГК-1; аденокарцинома молочной железы; тирозинкиназные рецепторы; торможение роста опухоли; Ca755

Для цитирования:

Коваленко Л. П., Поварнина П. Ю., Журиков Р. В., Алексеева С. В., Колик Л. Г., Гудашева Т. А., Дурнев А. Д., Дорофеев В. Л. Противоопухолевые эффекты антагониста тирозинкиназных TrkA рецепторов соединения ГК-1 у мышей с перевиваемой аденокарциномой молочной железы Ca755. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2024;(3):49-56. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2024-3-49-56>. EDN: IAGKGA

Поступила: 03.08.2024. **В доработанном виде:** 05.09.2024. **Принята к печати:** 24.09.2024. **Опубликована:** 30.09.2024.

Anticancer activity of tyrosine kinase TrkA receptors antagonist GK-1 in experiment on mice with mammary gland adenocarcinoma Ca755

Larisa P. Kovalenko, Polina Yu. Povarnina, Ruslan V. Zhurikov, Svetlana V. Alekseeva, Larisa G. Kolik, Tatiana A. Gudasheva, Andrei D. Durnev, Vladimir L. Dorofeev
Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation

Abstract

The aim of this study was to evaluate the effect of original tyrosine kinase TrkA antagonist GK-1 on tumor growth, median lifespan and hematological parameters in experiment on female mice C57Bl/6 with mammary gland adenocarcinoma Ca755. 14-day intraperitoneal administration of GK-1 at a dose of 10 mg/kg resulted in a significant tumor growth inhibition (TGI) on the 9th, 15th, and 21st day of adenocarcinoma Ca755 development. TGI on the 21st day was 60 %. Administration of GK-1 at doses of 1 mg/kg and 10 mg/kg significantly increased median lifespan of experimental animals by 53 % and 47 % respectively. Median lifespan was calculated using the Kaplan-Meier survival analysis. Median lifespan of active control group was 18 days, in groups that received GK-1 at doses of 1 mg/kg and 10 mg/kg median lifespan was 30 days. Hematological parameters of experimental animals were not altered by administration of GK-1. Double injection of the doxorubicin on the 2nd and the 4th day of tumor development at dose of 4 mg/kg resulted in TGI by 73 % on the 21st day of experiment, increase in lifespan was 58% and median lifespan was 31 days. Our data show that further investigation of the antitumor activity of GK-1 may bring promising results.

Keywords: GK-1; mammary gland adenocarcinoma; tyrosine kinase receptors; tumor growth inhibition; Ca755

For citations:

Kovalenko LP, Povarnina PYu, Zhurikov RV, Alexeeva SV, Kolik LG., Gudasheva TA, Durnev AD, Dorofeev VL. Anticancer activity of tyrosine kinase TrkA receptors antagonist GK-1 in experiment on mice with mammary gland adenocarcinoma Ca755. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2024;(3):49-56. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2024-3-49-56>. EDN: IAGKGA

Received: 03.08.2024. **Revision received:** 05.09.2024. **Accepted:** 24.09.2024. **Published:** 30.09.2024.

Введение / Introduction

Рак является одним из самых тяжёлых заболеваний с высокой вероятностью летального исхода, поэтому актуален поиск новых направлений и способов лечения раковых заболеваний. Среди женской популяции мира в большинстве стран, особенно в развитых и развивающихся, наиболее часто встречается рак молочной железы: из 180 стран мира в 154. Как причина смертности у женщин на первом месте в большинстве стран также находятся рак молочной железы и рак шейки матки. Такая ситуация прослеживается в 105 странах из 180 [1].

Известно, что клетки опухолей различного происхождения экспрессируют нейротрофины и их тирозинкиназные Trk рецепторы, которые оказывают стимулирующее влияние на разные аспекты канцерогенеза [2]. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* показано, что фактор роста нервов (nerve growth factor, NGF) улучшает выживаемость опухолевых клеток и стимулирует их пролиферацию [3], способствует росту и метастазированию опухолей [4], стимулирует нейро- и ангиогенез в микроокружении опухоли [5, 6], оказывает провоспалительное действие [7]. Для NGF доказана негативная роль в патогенезе таких распространённых онкологических заболеваний, как рак лёгких, поджелудочной железы, рак молочной железы, толстого и тонкого кишечника, предстательной железы [8].

В связи с этим блокирование NGF/TrkA сигнального пути с помощью низкомолекулярных ингибиторов или антител рассматривается как перспективная стратегия терапии онкологических заболеваний [9–11].

В ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» в отделе химии лекарственных средств создан дипептидный миметик 4-й петли фактора роста нервов ГК-1 (амид N-моносукцинил-L-глутамил-L-лизина), который обладает свойствами антагониста специфических для полноразмерного нейротрофина тирозинкиназных TrkA рецепторов [12].

Целью настоящей работы является оценка влияния ГК-1 на рост опухоли, выживаемость и гематологические показатели на модели аденокарциномы молочной железы Ca755 в опытах на самках мышей линии C57Bl/6.

Материалы и методы/ Materials and methods

Изучение противоопухолевой активности соединения ГК-1 было проведено на модели аденокарциномы молочной железы Ca755, полученной из банка клеточных культур ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Стандартная прививочная

доза составляла не менее одного миллиона клеток на мышь, что проверялось на счётчике клеток (BIO-RAD TC-10. Automated Cell Counter). Затем взвесь опухолевых клеток (10 мг в 0,1 мл раствора Хэнкса на мышь) аденокарциномы Ca755 имплантировали самкам мышей линии C57Bl/6 подкожно в область подмышечной впадины. День подкожной прививки клеток опухолевого штамма считается нулевым днем развития опухоли. В качестве позитивного контроля и для верификации модели был использован доксорубицин (Doxorubicin Ebewe, Sandoz) который вводили в дозе 4 мг/кг в/б на 2-й и 4-й день развития опухоли. Животным опытных групп вводили ГК-1 в течение 14 дней в двух дозах 1 мг/кг и 10 мг/кг в/б.

90 самок мышей линии C57Bl/6 были распределены на 5 групп: 1) группа интактного контроля — 10 голов для гематологических исследований; 2) группа животных-опухоленосителей активного контроля — 20 голов, 3) группа препарата сравнения, доксорубицин вводили дважды в дозе 4 мг/кг — 20 голов; 4) группа, которой ГК-1 вводили в дозе 1 мг/кг — 20 голов; 5) группа, которой ГК-1 вводили в дозе 10 мг/кг — 20 голов. На 22-й день опыта по 10 животных из групп интактного и активного контроля и каждой опытной группы были использованы для оценки гематологических показателей. Кровь для исследования получали методом декапитации.

Согласно методическим рекомендациям по доклиническому изучению противоопухолевой активности лекарственных средств [13], у 40 мышей-опухоленосителей контрольной и опытных групп были изучены следующие параметры: степень торможения роста опухоли по объёму (ТРО) и увеличение средней продолжительности жизни (УПЖ) по сравнению с активным контролем. Противоопухолевый эффект регистрировали на 9-, 15-й, а также 21-е сутки развития опухоли (7-е сутки после окончания 2-недельного введения ГК-1). Расчёт объёма опухоли проводили после измерения 3 её размеров по формуле: $V = A \times B \times C$ на 9-, 15-й, а также на 21-е сутки развития аденокарциномы Ca755. Измерение объёма опухоли проводили инженерным микрометром. Торможение роста опухоли (ТРО %) вычисляли по формуле: $\text{ТРО \%} = (V_{\text{контроля}} - V_{\text{опыта}}) / V_{\text{контроля}} \times 100 \%$, анализ выживаемости проводился с использованием метода Каплана–Майера [14].

Для изучения влияния ГК-1 и доксорубицина на гематологические показатели крови на 22-й день у 10 животных интактного контроля, 10 животных активного контроля и 30 животных опытных групп брали кровь путём декапитации. Подсчёт форменных элементов крови и гемоглобина у мышей проводили на автоматическом гематологическом анализаторе BC-2800 («MINDRAY», Китай). Соотношение различных видов лейкоцитов (окраска мазков крови по Романовскому) было проанализировано на компьютеризированной микроскопической системе МЕКОС-Ц2 (Мекос,

Россия), микроскоп «Nikon Eclipse E200» (Nikon, Япония). Для стандартизации процесса приготовления мазков крови использовали автоматическое устройство для приготовления мазков крови V-SAMPLER (Vision, Австрия). Препараты крови фиксировали и окрашивали автоматически на приборе-автомате ЭМКОСТЕЙНЕР-АВТО АФОМК8-В-01 (ЭМКО, Россия).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения STATISTICA 12. Проверка на нормальность распределения проводилась с применением критерия Шапиро—Уилка. Все регистрируемые характеристики животных представлены в таблицах в виде среднего и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$) либо медианы и квартилей Me ($Q1 \div Q3$). Для проверки гипотезы об однородности групп исследования с нормальным распределением в исследуемой популяции проводили тестирование отсутствия различий между группами при помощи t -критерия Стьюдента. В случае рас-

пределения, отличающегося от нормального, для сравнения показателей использовались непараметрический критерий Манна—Уитни. Оценку гомогенности дисперсий проводили по тесту Левена. Значимость влияния факторов при гомогенной дисперсии определялась с помощью дисперсионного анализа ANOVA, с последующей обработкой методом множественных сравнений по Тьюки. Анализ выживаемости проводился с использованием метода Каплана—Мейера, для оценки достоверности различий между кривыми выживаемости использовался F -критерий Кокса. Результаты считались статистически достоверными, если значение p было меньшим или равным 0,05.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

Результаты опыта представлены в табл. 1–3 и рисунке. Согласно данным представленным в табл. 1, при подкожной имплантации 10^6 клеток аденокарци-

Таблица 1

Оценка влияния 14-дневного введения ГК-1 и двукратного введения доксорубина на торможение роста опухоли самок мышей линии C57Bl/6 с аденокарциномой Ca755

Table 1

Effect of 14-day administration of GK-1 and double injection of doxorubicin on tumor growth of C57BL/6 female mice with adenocarcinoma Ca755

Группы / Groups	Средний объём опухоли, мм Average tumor volume, mm					
	9-е сутки / 9th day	ТРО на 9-е сутки, % / TGI on 9th day, %	15-е сутки / 15th day	ТРО на 15-е сутки, % / TGI on 15th day, %	21-е сутки / 21st day	ТРО на 21-е сутки, % / TGI on 21st day, %
Контроль	302,9 $\pm$ 79,1		5353,8 $\pm$ 930,9		10908,7 $\pm$ 1307,8	
Доксорубин 4 мг/кг	7,5 $\pm$ 6,2*	98	462,4 $\pm$ 122,9*	91	2951,1 $\pm$ 608,4*	73
ГК-1 1 мг/кг	59,8 $\pm$ 16,6	81	2382,2 $\pm$ 619,7	56	5794,4 $\pm$ 1222,4	47
ГК-1 10 мг/кг	72,9 $\pm$ 44,4*	76	1731,7 $\pm$ 683,5*	68	4409,4 $\pm$ 928,7*	60

Примечания: ТРО — торможение роста опухоли; * — $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой, критерий Краскела—Уоллеса.
Notes: TGI — Tumor growth inhibition; * — $p < 0,05$ compared to control group, Kruskal–Wallis test.

Таблица 2

Оценка влияния 14-дневного введения ГК-1 и двукратного введения доксорубина на выживаемость самок мышей линии C57Bl/6 с аденокарциномой Ca755

Table 2

Effect of 14-day administration of GK-1 and double injection of doxorubicin on average lifespan and overall survival of C57BL/6 female mice with adenocarcinoma Ca755

Группы / Groups	Средняя продолжительность жизни, сутки / Average lifespan, days	УПЖ, % / IL, %
Контроль	19	
Доксорубин 4 мг/кг	30*	58
ГК-1 1 мг/кг	29*	53
ГК-1 10 мг/кг	28*	47

Примечания: УПЖ — увеличение продолжительности жизни; * — $p < 0,05$ по сравнению с контролем по F -тесту Кокса.
Notes: IL — increase in lifespan; * — $p < 0,05$ compared to control group, Cox's F -test.

Таблица 3

Оценка влияния 14-дневного введения ГК-1 и двукратного введения доксорубина на показатели периферической крови самок мышей линии C57Bl/6 с аденокарциномой Ca755

Table 3

Effect of 14-day administration of GK-1 and double injection of doxorubicin on hematological parameters of C57BL/6 female mice with adenocarcinoma Ca755

Группа/ Параметр / Group/ Parameter		1-я группа интактный контроль / 1 group Intact control	2-я группа активный контроль / 2 group Active control	3-я группа Доксорубин / 3 group Doxorubicin	4-я группа ГК-1 1 мг/кг / 4 group GK-1 1 mg/kg	5-я группа ГК-1 10 мг/кг / 5 group 10 mg/kg
HGB г/л		141,0 ²³⁴⁵ 131,0÷146,0	75,5 ¹ 73,0÷93,0	92,0 ¹ 88,0÷109,0	89,5 ¹ 78,0÷102,0	89,5 ¹ 79,0÷102,0
RBC млн		9,8 ²³⁴⁵ 9,1÷11,0	5,8 ¹ 5,4÷6,5	7,3 ¹ 6,3÷8,2	6,2 ¹ 5,5÷7,5	6,5 ¹ 5,7÷7,4
HCT %		42,5 ²³⁴⁵ 41,4÷44,4	21,7 ¹ 21,3÷26,3	27,6 ¹ 24,4÷32,0	27,2 ¹ 22,1÷30,1	25,9 ¹ 23,0÷30,3
MCV фл		41,0 39,0÷49,0	40,0 38,0÷41,0	41,0 40,0÷42,0	41,0 40,0÷41,0	41,5 40,0÷43,0
MCH пг		14,5 12,9÷14,5	13,9 12,9÷14,4	14,1 13,8÷14,2	13,8 13,6÷14,9	14,4 13,6÷15,0
MCHC		343,0 301,0÷357,0	347,5 342,0÷354,0	342,5 341,0÷350,0	338,5 333,0÷347,0	341,0 336,0÷346,0
PLT тыс.		637,0 ³⁵ 615,0÷688,0	560,5 392,0÷611,0	494,0 ¹ 352,0÷596,0	500,0 423,0÷590,0	319,5 ¹ 290,0÷390,0
PCT %		0,3 0,3÷0,3	0,3 0,2÷0,3	0,2 0,2÷0,3	0,2 0,2÷0,3	0,2 0,2÷0,3
MPV фл		4,5 ²⁵ 4,4÷4,6	5,0 ¹ 4,8÷5,1	4,6 4,3÷4,8	4,7 4,5÷4,9	4,7 ¹ 4,7÷4,8
WBC тыс.		9,9 ²⁴ 7,7÷11,9	37,8 ¹³ 24,6÷48,5	11,6 ² 9,3÷14,1	18,4 ¹ 14,9÷40,3	17,1 7,7÷25,9
ЛЕЙКОГРАММА	П	1,0 ² 1,0÷1,0	2,0 ¹ 2,0÷3,0	1,0 0,0÷2,0	2,0 1,0÷3,0	2,0 1,0÷4,0
	С	12,5 ²³⁴⁵ 11,0÷14,0	52,5 ¹ 47,0÷60,0	35,0 ¹⁵ 31,0÷40,0	57,5 ¹ 38,0÷66,0	54,5 ¹³ 45,0÷63,0
	Э	3,0 ⁴ 1,0÷3,0	1,5 0,0÷2,0	2,5 ⁴ 1,0÷5,0	1,0 ¹ 0,0÷1,0	1,0 1,0÷1,0
	Б	0,0 0,0÷0,0	0,0 0,0÷0,0	0,0 0,0÷0,0	0,0 0,0÷0,0	0,0 0,0÷0,0
	М	6,0 5,0÷9,0	8,0 4,0÷10,0	5,5 ⁵ 5,0÷8,0	4,5 4,0÷5,0	3,5 ³ 3,0÷4,0
	Л	79,0 ²³⁴⁵ 77,0÷80,0	36,5 ¹ 35,0÷39,0	50,5 ¹ 39,0÷59,0	35,0 ¹ 22,0÷56,0	39,0 ¹ 30,0÷49,0

Примечания: данные представлены в виде медиан групп и верхних и нижних процентилей; 1–5 — статистически значимые различия ($p < 0,05$) опытных групп (номера групп) по сравнению с указанной группой по критерию Манна–Уитни.

Notes: data are presented as median and upper and lower quartiles; 1–5 — statistically significant difference ($p < 0.05$) compared to group (grouping number), Mann–Whitney test.

номы Ca755 животным активного контроля и опытных групп и затем при курсовом 14-дневном введении ГК-1 в дозе 10 мг/кг, у животных опытной группы было определено достоверное торможение роста опухоли (ТРО) на 9- и 15-е сутки после введения ГК-1 и на 21-е сутки развития опухоли, через 7 дней после окончания введения препарата. При введении ГК-1 в дозе 10 мг/кг ТРО на 21-й день опыта составило 60 %. При введении доксорубина на 2- и 4-е сутки раз-

вития аденокарциномы Ca755 определено значимое торможение роста опухоли (ТРО) на 9-, 15-й и 21-е сутки развития опухоли, на 21-й день опыта ТРО составило 73 % (табл. 1). Введение ГК-1 в дозе 1 мг/кг не вызывало значимого торможения роста опухоли. Анализ выживаемости мышей с аденокарциномой методом Каплана–Мейера представлен на рис. 1, средняя продолжительность жизни — в табл. 2. Согласно полученным данным, увеличение средней

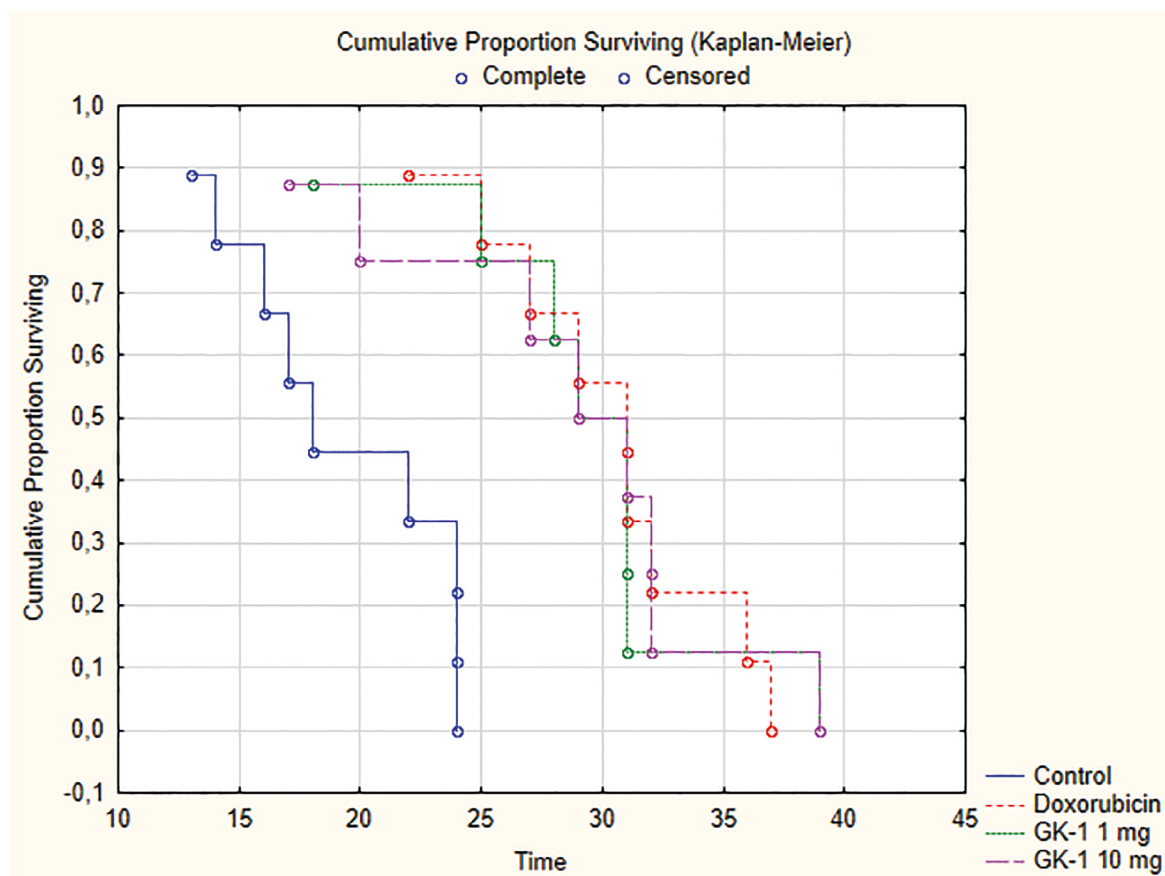


Рис. 1. Влияние доксорубина и ГК-1 при 14-дневном внутрибрюшинном введении на продолжительность жизни у самок мышей C57BL/6 с аденокарциномой Ca755

Fig. 1. Effect of 14-day administration of GK-1 and double injection of doxorubicin on median lifespan of C57BL/6 female mice with adenocarcinoma Ca755

продолжительности жизни при введении ГК-1 в дозе 1 мг/кг составило 53 %, при введении в дозе 10 мг/кг УПЖ составило 47 %. При введении препарата сравнения доксорубина УПЖ составило 58 % по сравнению с активным контролем. Медиана выживаемости по методу Каплана–Мейера (рисунок) у животных активного контроля составила 18 дней, при введении доксорубина — 31 день. При введении ГК-1 в дозе 1 мг/кг медиана выживаемости составила 30 дней, при введении ГК-1 в дозе 10 мг/кг — также 30 дней. Полученные данные указывают на наличие достоверной противоопухолевой активности ГК-1 при его 14-дневном введении в дозе 10 мг/кг и перспективность дальнейшего изучения противоопухолевых свойств ГК-1.

Данные гематологических показателей мышей представлены в табл. 3. Установлено, что во всех экспериментальных группах, кроме 1-й группы интактного контроля, показатели красной крови были ниже их референсных пределов. Диапазон значимых различий с контролем варьировал по количеству эритроцитов от 40 % (2 группа — активный контроль) до 25 % (3 груп-

па — доксорубин), по содержанию гемоглобина от 47 % (2 группа) до 35 % (3 группа). В 4- и 5-й группах, мышам которых вводили ГК-1, данные показатели были ближе по своим значениям к 3-й группе, которой вводили доксорубин. Выявленные групповые различия содержания тромбоцитов не выходили за пределы референсных значений за исключением 5-й группы, где после введения ГК-1 в дозе 10 мг/кг количество тромбоцитов $\approx$ на 40 % выходило за нижние границы нормы и было в 2 раза меньше данного показателя в контроле (1-я группа).

Значимые различия с интактным контролем в содержании лейкоцитов регистрировали в 2 группах ($p < 0,05$): во 2-й группе активного контроля количество лейкоцитов почти в 4 раза превышало интактный показатель, в 4-й группе после введения ГК-1 в дозе 1 мг/кг данный показатель был в 2 раза выше, чем в группе интактного контроля. Следует отметить, что во всех группах, кроме группы активного контроля, лейкоцитарный показатель не выходил за референсные интервалы для данного вида животных. Во всех экспериментальных группах в лейкограмме отмечено

различие с интактным контролем. А именно: число сегментоядерных нейтрофилов было выше контрольного показателя в среднем в 3–4 раза и, соответственно, количество лимфоцитов было в среднем в 2–3 раза ниже, чем в контроле.

Заключение / Conclusion

Ранее при изучении противоопухолевой активности ГК-1 на модели эпидермальной карциномы лёгкого Levis (LLC) было показано, что ГК-1 при введении мышам с LLC обладает выраженной анти-метастатической активностью [15]. Индекс ингибирования метастазирования (ИИМ) при курсовом в/б введении ГК-1 в дозе 10 мг/кг составил 44,9 %, в дозе 30 мг/кг — 47,7 %. Согласно «Методическим указаниям по доклиническому изучению средств, обладающих способностью ингибировать процесс метастазирования и повышать эффективность цитостатической терапии злокачественных опухолей» [16], соединения, перспективные для апробации в клинике, должны эффективно ингибировать процесс метастазирования перевиваемых опухолей в присутствии первичного опухолевого узла на 35–75 %.

В настоящем исследовании при введении ГК-1 в дозе 10 мг/кг достоверное торможение роста опухоли было определено на 9-, 15- и 21-е сутки развития аденокарциномы Ca755, на 15-е сутки торможение роста опухоли (ТРО) составило 68 %, на 21-е сутки — 60 %.

Согласно данным литературы, гемолитическая анемия встречается более чем в 30 % случаев у онкологических больных до начала противоопухолевой терапии и увеличивается до 70 % при лечении цитостатиками [17]. В нашем предыдущем исследовании

курсовое введение производных 5-оксипиримидина совместно с двукратным введением гемцитабина препятствовало развитию анемии у мышей с аденокарциномой Ca755 [18], в связи с этим было изучено влияние ГК-1 на гематологические показатели у мышей-опухоленосителей рака молочной железы. При изучении гематологических показателей было установлено, что во всех экспериментальных группах, кроме группы интактного контроля, показатели красной крови были ниже их референсных значений, что характерно для животных-опухоленосителей. Таким образом, в данной работе не было выявлено улучшение гематологических показателей под влиянием ГК-1.

Увеличение средней продолжительности жизни при введении ГК-1 в дозе 1 мг/кг составило 53 %, при введении в дозе 10 мг/кг УПЖ составило 47 %, разница между ними не была статистически значима. При введении препарата сравнения доксорубицина УПЖ составило 58 % по сравнению с активным контролем. Согласно методическим указаниям по изучению противоопухолевой активности фармакологических веществ [13], соединения нового класса, рекомендуемые для клинического изучения, должны соответствовать одному из критериев эффективности: увеличение продолжительности жизни животных с солидной опухолью на 50 % и более.

Таким образом, при курсовом двухнедельном введении соединения ГК-1 мышам-опухоленосителям аденокарциномы Ca755 в дозе 10 мг/кг определено достоверное торможение роста опухоли и значимое увеличение средней продолжительности жизни по сравнению с активным контролем. Полученные данные указывают на перспективность дальнейшего изучения противоопухолевых свойств соединения ГК-1 на других перевиваемых опухолях мышей и крыс.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Коваленко Лариса Петровна

Автор, ответственный за переписку

д. б. н., в. н. с. лаборатории лекарственной токсикологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Россия
e-mail: kovalenko_lp@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2083-0832>
РИНЦ SPIN код: 5185-4250

Larisa P. Kovalenko

Corresponding author

PhD, Dr. Sci. (Biology), Leading researcher of laboratory of Drug Toxicology, Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russia.
e-mail: kovalenko_lp@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2083-0832>
RSCI SPIN code: 5185-4250

Поварнина Полина Юрьевна

к. б. н., в. н. с. лаборатории пептидных биорегуляторов отдела химии лекарственных средств, ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3278-8915>
РИНЦ SPIN-код: 5498-6724

Polina Yu. Povarnina

PhD, Cand. Sci. (Biol.), Leading Research Scientist of the Laboratory of Peptide Bioregulators of the Medicinal Chemistry Department Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3278-8915>
RSCI SPIN code: 5498-6724

Журиков Руслан Владимирович

м. н. с. лаборатории лекарственной токсикологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1084-690X>
РИНЦ SPIN-код: 6648-1794

Ruslan V. Zhurikov

Junior researcher scientist of the department of drug toxicology, Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1084-690X>
RSCI SPIN code: 6648-1794

Алексеева Светлана Витальевна

с. н. с. лаборатории лекарственной токсикологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1262-6997>
РИНЦ SPIN-код: 8985-3418

Svetlana V. Alekseeva

Senior researcher of the laboratory of drug toxicology Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1262-6997>
RSCI SPIN code: 8985-3418

Колик Лариса Геннадьевна

д. б. н., профессор РАН, руководитель лаборатории лекарственной токсикологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9847-8058>
РИНЦ SPIN-код: 9126-6922

Larisa G. Kolik

PhD, Dr. Sci. (Biology), Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of laboratory of medicinal toxicology Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9847-8058>
RSCI SPIN code: 9126-6922

Гудашева Татьяна Александровна

д. б. н., профессор, член-корреспондент РАН, руководитель отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5185-4474>
РИНЦ SPIN-код: 4970-0006

Tatiana A. Gudasheva

PhD, Dr. Sci. (Biology), Professor, RAS corresponding member, Head of medicinal chemistry department Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5185-4474>
RSCI SPIN code: 4970-0006

Дурнев Андрей Дмитриевич

д. м. н., профессор, член-корр. РАН, зав. отделом лекарственной токсикологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0218-8580>
РИНЦ SPIN-код: 8426-0380

Andrei D. Durnev

Dr. Sci. (Med.), professor, corresponding member RAS, Head of the department of drug toxicology, Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0218-8580>
RSCI SPIN code: 8426-0380

Дорофеев Владимир Львович

д. фарм. н., профессор, и/о генерального директора ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-3584-3742>

Vladimir L. Dorofeev

PhD, Dr. Sci. (Pharm), Professor, Acting General Director of Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-3584-3742>

Список литературы / References

1. Макимбетов Э.К., Салихар Р.И., Туманбаев А.М., и др. Эпидемиология рака в мире. Современные проблемы науки и образования. 2020;2. [Makimbetov EK, Salikhar RI, Tumanbaev AM, et al. Cancer epidemiology. *Modern problems of science and education*. 2020;2. (In Russ.)]. doi: 10.17513/spno.29718.
2. Meldolesi J. Neurotrophin Trk Receptors: New targets for cancer therapy. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*. 2018;174:67-79. doi: 10.1007/112_2017_6.
3. Descamps S, Toillon RA, Adriaenssens E, et al. Nerve growth factor stimulates proliferation and survival of human breast cancer cells through two distinct signaling pathways. *J Biol Chem*. 2001;276(21):17864-70. doi: 10.1074/jbc.M010499200.
4. Wu R, Li K, Yuan M, Luo KQ. Nerve growth factor receptor increases the tumor growth and metastatic potential of triple-negative breast cancer cells. *Oncogene*. 2021 Mar;40(12):2165-2181. doi: 10.1038/s41388-021-01691-y.
5. Romon R, Adriaenssens E, Lagadec C, et al. Nerve growth factor promotes breast cancer angiogenesis by activating multiple pathways. *Mol Cancer*. 2010 Jun 22;9:157. doi: 10.1186/1476-4598-9-157.
6. Wang W, Li L, Chen N, et al. Nerves in the Tumor Microenvironment: Origin and Effects. *Front Cell Dev Biol*. 2020 Dec 17;8:601738. doi: 10.3389/fcell.2020.601738.
7. Ferraguti G, Terracina S, Tarani L, et al. Nerve Growth Factor and the Role of Inflammation in Tumor Development. *Curr Issues Mol Biol*. 2024 Jan 23;46(2):965-989. doi: 10.3390/cimb46020062.
8. Demir IE, Tieftrunk E, Schorn S, et al. Nerve growth factor & TrkA as novel therapeutic targets in cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2016 Aug;1866(1):37-50. doi: 10.1016/j.bbcan.2016.05.003.
9. Bruno F, Arcuri D, Vozzo F, et al. Expression and Signaling Pathways of Nerve Growth Factor (NGF) and Pro-NGF in Breast Cancer: A Systematic Review. *Curr Oncol*. 2022 Oct 27;29(11):8103-8120. doi: 10.3390/curroncol29110640.
10. Trouvilliez S, Lagadec C, Toillon RA. TrkA Co-Receptors: The Janus Face of TrkA? *Cancers (Basel)*. 2023;15(7):1943. doi: 10.3390/cancers15071943.
11. Lee HJ, Moon Y, Choi J, et al. Characterization of KRC-108 as a TrkA Kinase Inhibitor with Anti-Tumor Effects. *Biomol Ther (Seoul)*. 2022 Jul 1;30(4):360-367. doi: 10.4062/biomolther.2021.195.
12. Gudasheva TA, Antipova TA, Seredenin SB. Novel low-molecular-weight mimetics of the nerve growth factor. *Dokl Biochem Biophys*. 2010 Sep-Oct;434:262-5. doi: 10.1134/S160767291005011X.
13. Трещалина Е.М., Жукова О.С., Герасимова Г.К. и др. Методические рекомендации по доклиническому изучению противоопухолевой активности лекарственных средств. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / Ред. А.Н. Миронова. — М.: Гриф и К, 2012. — С. 642-656. [Treschalina EM, Zhukova OS, Gerasimova GK et al. Methodical recommendations for the preclinical study of the antitumor activity of drugs. In the book: Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Part one. Ed by AN Mironov. Moscow: Grif i K, 2012. P. 642-656. (In Russ.)].
14. Jager KJ, van Dijk PC, Zoccali C, Dekker FW. The analysis of survival data: the Kaplan-Meier method. *Kidney Int*. 2008 Sep;74(5):560-5. doi: 10.1038/ki.2008.217.
15. Коваленко Л.П., Журиков Р.В., Поварнина П.Ю., Тарасюк А.В. Влияние дипептидного миметика 4-й петли NGF ГК-1 на рост опухоли и метастазирование эпидермоидной карциномы лёгкого Lewis у самцов мышей линии C57BL/6. *Фармакокинетика и Фармакодинамика*. 2023;(1):45-50. [Kovalenko LP, Zhurikov RV, Povarnina PYu, Tarasiuk AV. Effect of GK-1 NGF Loop 4 Dipeptide Mimetic on tumor growth and metastasis of Lewis lung carcinoma in experiment on male C57BL/6 mice. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2023;(1):45-50. (In Russ.)]. doi: 10.37489/2587-7836-2023-1-45-50.
16. Зуева Е.П., Козлов А.М., Герасимова Г.К., и др. Методическим указаниям по доклиническому изучению средств, обладающих способностью ингибировать процесс метастазирования и повышать эффективность цитостатической терапии злокачественных опухолей. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / ред. Р.У. Хабриев — М.: 2005. — С. 674-682. [Zueva EP, Kozlov AM, Gerasimova GK, et al. Methodical recommendations for the preclinical study of substances capable of enhancing antitumor activity of chemotherapy and inhibiting metastases. In the book: Guidelines for conducting preclinical studies of new pharmacological substances. Ed by Khabriev RU. Moscow: Medicine; 2005. P. 642-656. (In Russ.)].
17. Madeddu C, Gramignano G, Astara G, et al. Pathogenesis and Treatment Options of Cancer Related Anemia: Perspective for a Targeted Mechanism-Based Approach. *Front Physiol*. 2018 Sep 20;9:1294. doi: 10.3389/fphys.2018.01294.
18. Журиков Р.В., Коваленко Л.П., Алексеева С.В., и др. Влияние производных 5-оксипиримидина на противоопухолевый эффект гемцитабина, гематологические показатели и продолжительность жизни у мышей с аденокарциномой Ca755. *Вопросы Онкологии*. 2023;69(2):238-245. [Zhurikov RV, Kovalenko LP, Alexeeva SV, et al. The effect of 5-hydroxypyrimidine derivatives on the antitumor effect of gemcitabine, hematological parameters, and survival of mice with adenocarcinoma Ca755. *Voprosi Onkologii*. 2023; 69(2):238-245. (In Russ.)]. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-238-245.