

УДК 616-006.04-08-092.9

## ВЛИЯНИЕ НОВОГО БЛОКАТОРА РЕЦЕПТОРА ЭПИДЕРМАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА 6MPSVan-Na НА ОПУХОЛЕВЫЙ ПРОЦЕСС И МЕТАБОЛИЗМ У МЫШЕЙ-САМОК C57BL/6 С ПЕРЕВИВНОЙ МЕЛАНОМОЙ B16/F10

Каплиева И.В. ORCID ID 0000-0002-3972-2452, Жукова Г.В. ORCID ID 0000-0001-8832-8219, Франциянц Е.М. ORCID ID 0000-0003-3618-6890, Кодониди И.П. ORCID ID 0000-0001-7465-5657, Глушко А.А. ORCID ID 0000-0001-7465-5657, Шейко Е.А. ORCID ID 0000-0002-9616-8996, Качесова П.С. ORCID ID 0000-0001-6928-5014, Трепитаки Л.К. ORCID ID 0000-0002-9749-2747, Шихлярова А.И. ORCID ID 0000-0003-2943-7655, Алексеев Э.К. ORCID ID 0009-0007-4982-5491, Чиряпкин А.С. ORCID ID 0000-0001-8207-2953, Андрейко Е.А. ORCID ID 0000-0001-6928-5014

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Российская Федерация, e-mail: galya\_57@mail.ru

Актуален поиск эффективных противоопухолевых факторов среди соединений пиримидинового ряда, способных блокировать рецептор эпидермального фактора роста. Ранее было показано противоопухолевое действие нового вещества – 4-{2-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-винил]-6-метил-4-оксо-5-фенил-4h-пиримидин-1-ил}-бензсульфамида натриевой соли – синтезированного на основе пиримидин-4-она. Цель исследования - комплексная оценка показателей, характеризующих активность опухолевого процесса, выраженность противоопухолевого действия и общий метаболизм у половозрелых мышей-самок линии C57Bl/6 с перевивной меланомой B16/F10, получавших новое вещество и гефитиниб. **Методы.** В pilotном исследовании на 26 животных, которым перевивали меланому B16/F10, оценивали латентный период и динамику размеров опухоли, продолжительность жизни, наличие и локализацию макрометастазов, а также показатели основного метаболизма. Действие гефитиниба увеличило латентный период, предотвратило рост опухоли у половины животных, но не повысило продолжительность жизни остальных мышей. Влияние нового вещества способствовало менее выраженному увеличению латентного периода, чем гефитиниб, но обеспечило повышение продолжительности жизни 67% мышей-опухоленосителей и сроки появления макрометастазов. Динамика показателей основного метаболизма позволяла предположить седативное действие блокаторов рецептора эпидермального фактора роста после первого введения, более выраженное у нового вещества, а также некоторый сдвиг метаболизма в сторону аэробных процессов под влиянием PMSoVn по сравнению с гефитинибом при формировании и росте опухоли. Полученные результаты позволяют сделать предварительное заключение об отлиниях в характере противоопухолевого влияния нового блокатора рецептора эпидермального фактора роста от действия гефитиниба и определить направления дальнейших исследований с акцентом на изучение возможного антиметастатического потенциала данного фактора.

Ключевые слова: блокаторы рецептора эпидермального фактора роста, гефитиниб, линейные мыши, меланома, продолжительность жизни, метастазирование.

## INFLUENCE OF THE NEW EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR BLOCKER 6MPSVan-Na ON TUMOR PROCESS AND METABOLISM IN C57BL/6 FEMALE MICE WITH TRANSPLANTED B16/F10 MELANOMA

Kaplieva I.V. ORCID ID 0000-0002-3972-2452, Zhukova G.V. ORCID ID 0000-0001-8832-8219, Frantsiyants E.M. ORCID ID 0000-0003-3618-6890, Kodonidi I.P. ORCID ID 0000-0001-7465-5657, Glushko A.A. ORCID ID 0000-0001-7465-5657, Sheiko E.A. ORCID ID 0000-0002-9616-8996, Kachesova P.S. ORCID ID 0000-0001-6928-5014, Trepitaki L.K. ORCID ID 0000-0002-9749-2747, Shikhlyarova A.I. ORCID ID 0000-0003-2943-7655, Alekseev E.K. ORCID ID 0009-0007-4982-5491, Chiryapkin A.S. ORCID ID 0000-0001-8207-2953, Andreiko E.A. ORCID ID 0000-0001-6928-5014

Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russian Federation, e-mail: galya\_57@mail.ru

The search for effective antitumor factors among pyrimidine compounds capable to block of epidermal growth factor receptor is actual. The antitumor effect of the new substance – 4-{2-[2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-vinyl]-6-methyl-4-oxo-5-phenyl-4h-pyrimidine-1-yl} - benzulfamide sodium salt – a substance synthesized on the basis of pyrimidin-4-one, has been previously shown. The aim of the study was to make a combined assessment of the parameters characterizing the activity of the tumor process, the pronouncement of the antitumor effect, and the general metabolism in sexually mature female mice of the C57Bl/6 line with

transplanted B16/F10 melanoma treated with the new substance and gefitinib. *Methods.* In a pilot study on 26 animals transplanted with B16/F10 melanoma, the latent period (LP) and the dynamics of tumor size, lifespan (LS), the presence and localization of macrometastases, as well as the parameters of the basal metabolism were assessed. *Results.* The action of gefitinib led to increase in LP, prevented tumor growth in half of the animals, but did not elevate the lifespan of the remaining mice. The effect of the new substance contributed to a less pronounced increase in LP than gefitinib, but provided an increase in the lifespan of 67% of tumor-bearing mice and the timing of the appearance of macrometastases. The dynamics of the metabolism indicators allowed us to assume a sedative effect of epidermal growth factor receptor blockers after the first administration, more pronounced in the new substance, as well as some shift in metabolism towards aerobic processes under the influence of the new substance compared to gefitinib during tumor formation and growth. The obtained results allow us to make a *preliminary conclusion* about the differences in the character of the antitumor effect of the new blocker of the epidermal growth factor receptor from the effect of gefitinib and to determine the directions of further research with an emphasis on the study of the possible antimetastatic potential of this factor.

Keywords: epidermal growth factor receptor blockers, gefitinib, linear mice, melanoma, lifespan, metastasis.

Поиск противоопухолевых средств, направленных на выключение ключевых процессов опухолевого патогенеза, остается остро актуальной проблемой фундаментальной и клинической онкологии. Участие EGF-зависимых сигнальных путей в патогенезе целого ряда злокачественных опухолей [1-3] определяет актуальность дальнейшего поиска перспективных противоопухолевых агентов среди соединений пиридинового ряда, способных блокировать рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) [4-6]. Ранее в экспериментах *in vivo* было показано противоопухолевое действие нового синтезированного производного пиридинов – 4-{2-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-винил]-6-метил-4-оксо-5-фенил-4h-пиридин-1-ил}-бензсульфамида натриевой соли (6MPSVan-Na) – представляющего собой блокатор внутреннего домена EGFR, синтезированный на основе пиридин-4-она [7].

Вследствие многообразия биологических эффектов производных пиридинина представляется целесообразным учитывать их действие на системные регуляторные процессы, способные оказывать влияние на состояние организма и его устойчивость к опухолевому росту [8; 9]. Таким образом, возникает вопрос о комплексной оценке эффектов нового блокатора EGFR на рост экспериментальных опухолей и системные показатели животных-опухоленосителей, в том числе на показатели общего метаболизма, характеризующие энергетические ресурсы организма, имеющие важное значение для обеспечения его устойчивости к действию повреждающих факторов. Настоящее исследование имеет пилотный характер.

**Цель исследования** – комплексная оценка показателей, характеризующих активность опухолевого процесса, выраженность противоопухолевого действия и общий метаболизм у половозрелых мышей-самок линии C57Bl/6 с перевивной меланомой B16/F10, получавших гефитиниб и новый блокатор EGFR 6MPSVan-Na.

### **Материал и методы исследования**

Исследование проводили в зимне-весенний период на 26 половозрелых мышах-самках линии C57Bl/6 весом 18-24 г, полученных в ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА» (филиал «Андреевка», Московская область). Животные находились в

условиях естественного освещения при свободном доступе к воде и пище. Эксперимент проводили с соблюдением международных правил обращения с экспериментальными животными [10] после положительного решения комиссии по биоэтике ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (протокол 2/220 от 14.03.2024 г.). Исследованные мыши-самки случайным образом были разделены на 3 группы – контрольную, основную и группу сравнения – каждая из которых включала 8-10 особей. Всем животным по общепринятой методике была трансплантирована перевивная меланома B16/F10 (штамм получен в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва) путем введения в правую подлопаточную область 0,5 мл взвеси опухолевых клеток в физиологическом растворе при разведении 1:10.

Через 2 часа после трансплантации опухоли животные получали блокаторы EGFR. Мышам-самкам основной группы 6MPSVan-Na вводили внутримышечно в разовой дозе 18,75 мг/кг, растворенной ex tempore в 0,3 мл воды для инъекций. У животных группы сравнения гефитиниб использовали в таблетированной форме, применяемой в клинике. Его растворяли водой и вводили per os в разовой дозе 43,9 мг/кг. Животным контрольной группы внутримышечно вводили воду для инъекций в объеме 0,3 мл. Исследованные блокаторы EGFR животные основной группы и группы сравнения получали один раз в день в течение 10 дней.

В ходе исследования ежедневно измеряли объем опухоли, рассчитывавшийся по формуле для эллипсоидов. Также определяли латентный период развития меланомы B16/F10 (время от трансплантации до выхода опухоли), продолжительность жизни (ПЖ) животных с момента трансплантации опухоли, количество и локализацию макрометастазов. С помощью системы «Мониторинг метаболизма ММ-100» и ПО «ММСом» (USA) методом непрямой калориметрии изучали показатели интенсивности метаболизма на этапах эксперимента – изменения среднего потребления кислорода ( $VO_2$ , мл/ч), среднего объема произведенного углекислого газа ( $VCO_2$ , мл/ч), скорректированные относительно массы тела животного, с определением метаболического коэффициента ( $MK=VCO_2/VO_2$ ) и показателя интенсивности теплопродукции (ИТ, ккал/кг/ч). Определение показателей проводили путем трех последовательных измерений продолжительностью 3 мин. каждое. Индивидуальный вариационный ряд включал 63-73 значения. При статистическом анализе подсчитывали значения показателей по каждой исследованной группе животных в целом, без определения индивидуальных показателей. Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 12. Для оценки межгрупповых различий изученных показателей использовали критерии Стьюдента (при наличии нормального распределения согласно критерию Шапиро – Уилка) для зависимых и независимых выборок, Манна - Уитни и Пирсона ( $\chi^2$ ). Определяли коэффициент корреляции Спирмена. Наряду со значениями  $Q_1$  и  $Q_3$

определяли размах вариаций ( $x_{\min}-x_{\max}$ ) для оценки степени совпадения диапазонов значений показателей в разных группах [11]. Время наблюдения за животными составило 200 суток со дня трансплантации опухоли.

### Результаты исследования и их обсуждение

Показатели, характеризующие опухолевый процесс и устойчивость организма линейных мышей к опухолевому росту, представлены в таблице 1. В контрольной группе выход меланомы был отмечен у всех мышей-самок через 4-8 дней после трансплантации. В группе сравнения действие гефитиниба предотвратило развитие опухоли у половины животных и существенно замедлило ее выход у остальных мышей так, что минимальный латентный период (ЛП) роста меланомы у этих животных в два раза превысил максимальный показатель в контрольной группе. В основной группе опухоль не развилась у одной крысы (10%), а у остальных животных введение 6MPSVan-Na заметно замедлило ее выход, хотя и в меньшей степени, чем в группе сравнения – минимальный ЛП в основной группе в 1,4 раза превысил максимальный ЛП в контрольной группе, а максимальный ЛП был выше аналогичного показателя в контрольной группе в два раза, то есть таким, как минимальный ЛП в группе сравнения – 16 суток (табл. 1). Животные, у которых не было отмечено развитие опухоли, находились под наблюдением 200 суток со дня трансплантации меланомы B16/F10. Случаи наиболее быстрого роста опухоли наблюдались в контрольной группе. Так, у двух из 8 животных на 18-е сутки после трансплантации объем меланомы составил 2,35 и 2,90  $\text{cm}^3$ , тогда как при введении 6MPSVan-Na максимальный размер опухоли не превышал 1,7  $\text{cm}^3$ , а в группе сравнения этот показатель составил 0,4  $\text{cm}^3$ .

Таблица 1

Показатели, характеризующие развитие опухоли и влияние исследованных блокаторов EGFR, у половозрелых мышей-самок линии C57Bl/6 с перевивной меланомой B16/F10

Показатели /группы	Выход опухоли, % животных	ЛП, Ме [ $x_{\min}-x_{\max}$ ], сутки	Vкон., Ме [ $x_{\min}-x_{\max}$ ], $\text{cm}^3$	ПЖ мышей с Vкон. $<1 \text{ cm}^3$ , сутки	ПЖ мышей с Vкон. $\geq 1.7 \text{ cm}^3$ , сутки	% мышей с Vкон. $<1 \text{ cm}^3$	Доля мышей с опухолью, с ПЖ более 37 суток, %
Контрольная группа, n=8	100	6 [4-8]	3.8 [0.6-4.75]	29	21-40	12.5	12.5
Группа сравнения (гефитиниб), n=8	50 p <sub>1</sub> =0,021	17 [16-19] p <sub>1</sub> <0,05	2,6 [0.25 – 13]	26, 30	31, 37	50 p <sub>1</sub> =0,1	0

Основная группа (6MPSVan- Na), n=10	90 p <sub>2</sub> =0,06	11 [9-16] p <sub>1</sub> <0,01	7.7 [0.42-16.2]	23, 27	39-47	22	67 p <sub>1</sub> =0,024 p <sub>2</sub> =0,027
---	----------------------------	--------------------------------------	--------------------	--------	-------	----	--

*Примечание:* уровень статистической значимости отличий от показателя в контрольной группе - p<sub>1</sub>, от показателя в группе сравнения – p<sub>2</sub>. Критерий Манна - Уитни, критерий согласия Пирсона ( $\chi^2$ ). Таблица составлена авторами на основе данных, полученных в ходе исследования.

В каждой из групп ПЖ и размеры опухоли перед гибелью животных (Vкон.) мышей-опухоленосителей изменялись в широком диапазоне значений (табл. 1). При этом были отмечены характерные особенности влияния исследованных блокаторов EGFR на опухолевый процесс и состояние животных. Во всех группах наблюдались животные, у которых Vкон. был менее 1 см<sup>3</sup>. При этом имела место тенденция к увеличению доли таких случаев в группе мышей, получавших гефитиниб, по сравнению с контрольной группой (табл. 1). В группах животных, где использовали блокаторы EGFR, наблюдалась корреляция между ПЖ и Vкон. (коэффициент Спирмена превышал +0.600), соответствовавшая заметной тесноте связи по шкале Чеддока. В контрольной группе, в отличие от двух других групп, связь между ПЖ и Vкон. практически отсутствовала – коэффициент Спирмена составил всего +0.045. Основная группа отличалась наиболее значительной ПЖ животных с активно растущими первичными опухолями. Две трети мышей-опухоленосителей, получавших 6MPSVan-Na, прожили дольше (39-47 суток), чем животные из группы сравнения с активно растущей опухолью, имевшие максимальную ПЖ в группе (37 суток, табл. 1).

При некропсии павших животных разных групп макрометастазы меланомы B16/F10 наблюдали в 50-52% случаях, главным образом в легких и лимфатических узлах, преимущественно в паховых и подмышечных. При этом в группе сравнения макрометастазы в легкие отмечены не были. В основной группе макрометастазы наблюдались только у мышей, проживших не менее 39 дней со дня трансплантации опухоли. Вопрос о наличии микрометастазов специально не изучали, поэтому данные о числе и локализации макрометастазов имели ограниченную информативность. В то же время сведения о более значительной ПЖ мышей основной группы и более позднем появлении у них макрометастазов в совокупности с приведенными выше результатами корреляционного анализа позволяют связать увеличение ПЖ с менее активным метастазированием, чем у животных группы сравнения. Мыши из группы сравнения с неразвившимися опухолями оставались живы в течение всего срока наблюдения (200 суток) без признаков опухолевого роста.

Вызывал интерес вопрос об изменении метаболических процессов при росте меланомы B16/F10 и действии разных пиридиновых блокаторов EGFR. Описанная выше процедура

подсчета групповых показателей в силу обработки значительных по составу вариационных рядов обусловливалась низкие величины ошибки среднего, что обеспечивало статистическую значимость даже при небольших различиях в величине показателей с  $p < 0,01-0,001$ . Сведения о показателях основного метаболизма животных изученных групп представлены в таблице 2. Как видно из таблицы, с первых этапов эксперимента наблюдались четкие межгрупповые различия в динамике исследованных показателей. Так, у животных контрольной группы через сутки после перевивки меланомы B16/F10 было отмечено небольшое повышение потребления кислорода ( $VO_2$ ), на 6%, и выделения углекислого газа ( $VCO_2$ ), на 13%, с ростом метаболического коэффициента (МК) и индекса теплопродукции (ИТ) – на 5 и 20% соответственно. Через неделю после трансплантации показатели снижались до значений, близких к исходным, а спустя еще неделю происходило более заметное и одинаковое снижение  $VO_2$  и  $VCO_2$  в 1,35 раза по сравнению с исходными значениями, с уменьшением ИТ в 1,25 раза. Дальнейшее, незначительное, снижение исследованных показателей по сравнению с отмеченным на данном этапе (14 дней роста опухоли) наблюдалось спустя 3 недели после трансплантации меланомы B16/F10. Таким образом, к этому сроку, то есть к моменту первого случая гибели животных в контрольной группе, исследованные показатели основного метаболизма были снижены по сравнению с исходными значениями на 12-53% при уменьшении ИТ в 1,33 раза (табл. 2).

Таблица 2

Показатели метаболизма у мышей-самок C57BL/6 с перевивной меланомой B16/F10, получавших различные блокаторы EGFR  
[M $\pm$ m, Me; (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>)]

Показатели / сутки после трансплантации опухоли	Контрольная группа				Группа сравнения (гепариниб)				Основная группа (6MPSVan-Na)			
	VO <sub>2</sub> , мл/мин.	VCO <sub>2</sub> , мл/мин.	Метаболический коэффициент (МК)	Индекс теплопродукции (ИТ)	VO <sub>2</sub> , мл/мин.	VCO <sub>2</sub> , мл/мин.	Метаболический коэффициент (МК)	Индекс теплопродукции (ИТ)	VO <sub>2</sub> , мл/ч, мл/мин.	VCO <sub>2</sub> , мл/мин.	Метаболический коэффициент (МК)	Индекс теплопродукции (ИТ)
До трансплантации	1,59 $\pm$ 0,01 1,60 (1,50; 1,68)	0,87 $\pm$ 0,007 0,86 (0,84; 0,90)	0,55 $\pm$ 0,002 0,55 (0,53; 0,58)	0,02 $\pm$ 2x10 <sup>-4</sup> 0,021 (0,018; 0,023)	1,58 $\pm$ 0,02 1,57 (1,47; 1,65)	0,90 $\pm$ 0,01 0,92 (0,84; 0,98)	0,57 $\pm$ 0,004 0,56 (0,55; 0,59)	0,024 $\pm$ 4x10 <sup>-4</sup> 0,026 (0,020; 0,027)	1,59 $\pm$ 0,02 1,64 (1,47; 1,79)	0,85 $\pm$ 0,01 0,86 (0,82; 0,91)	0,55 $\pm$ 0,001 0,55 (0,51; 0,56)	0,021 $\pm$ 4x10 <sup>-4</sup> 0,023 (0,019; 0,025)
1-е сутки	1,69 $\pm$ 0,009 1 1,69 (1,62; 1,75) $\uparrow$	0,98 $\pm$ 0,005 1 0,99 (0,95; 1,02) $\uparrow$	0,58 $\pm$ 0,003 1 0,53 (0,49; 0,64) $\uparrow$	0,024 $\pm$ 10 <sup>-</sup> 1 0,024 (0,023; 0,026) $\uparrow$ <0,001	1,40 $\pm$ 0,015 1;2 1,40 (1,36; 1,47) $\downarrow$	0,71 $\pm$ 0,007 1;2 0,7 (0,65; 0,76) $\downarrow$	0,50 $\pm$ 0,003 1;2 0,50 (0,49; 0,51) $\downarrow$	0,018 $\pm$ 3x10 <sup>-4</sup> 1;2 0,018 (0,016; 0,020) $\downarrow$	1,27 $\pm$ 0,009 1;2;3 1,29 (1,18; 1,36) $\downarrow$	0,68 $\pm$ 0,006 1 0,6 (0,63; 0,74) $\downarrow$	0,52 $\pm$ 0,001 1;2;3 0,52 (0,51; 0,54) $\downarrow$	0,016 $\pm$ 2x10 <sup>-4</sup> 1;2 0,017 (0,014; 0,019) $\downarrow$
7-е сутки	1,53 $\pm$ 0,015 1 1,57 (1,48; 1,66)	0,81 $\pm$ 0,00 1 0,83 (0,77; 0,84)	0,53 $\pm$ 0,003 1 0,53 (0,51; 0,56)	0,02 $\pm$ 2x10 <sup>-4</sup> 0,021 (0,019; 0,023)	1,26 $\pm$ 0,009 1;2 1,26 (1,17; 1,36) $\downarrow$	0,69 $\pm$ 0,004 1;2 0,7 (0,66; 0,73) $\downarrow$	0,55 $\pm$ 0,003 1;2 0,54 (0,53; 0,58) $\downarrow$	0,018 $\pm$ 2x10 <sup>-4</sup> 1;2 0,018 (0,015; 0,019) $\downarrow$	1,20 $\pm$ 0,017 1;2;3 1,24 (1,04; 1,36) $\downarrow$	0,53 $\pm$ 0,0 1;2;3 0,54 (0,44; 0,66)	0,49 $\pm$ 0,002 1;2;3 0,49 (0,47; 0,51)	0,015 $\pm$ 3x10 <sup>-4</sup> 1;2;3 0,016 (0,012; 0,016) $\downarrow$
14-е сутки	1,18 $\pm$ 0,024 1 1,22 (0,98; 1,41) $\downarrow$	0,64 $\pm$ 0,014 1 0,68 (0,54; 0,72) $\downarrow$	0,53 $\pm$ 0,003 1 0,54 (0,52; 0,56) $\downarrow$	0,016 $\pm$ 2x10 <sup>-4</sup> 0,017 (0,013; 0,020) $\downarrow$	1,25 $\pm$ 0,007 1;2 1,20 (1,17; 1,32)	0,68 $\pm$ 0,004 1;2 0,68 (0,63; 0,72)	0,54 $\pm$ 0,002 1 0,54 (0,52; 0,53)	0,017 $\pm$ 2x10 <sup>-4</sup> 1 0,016 (0,015; 0,018) $\downarrow$	1,56 $\pm$ 0,011 1;2;3 1,59 (1,49; 1,64)	0,75 $\pm$ 0,004 1;2;3 0,76 (0,72; 0,79)	0,48 $\pm$ 0,002 1;2;3 0,48 (0,48; 0,51)	0,021 $\pm$ 2x10 <sup>-4</sup> 2;3 0,021 (0,018; 0,023)
21-е сутки	1,15 $\pm$ 0,021 1 1,17 (0,84; 1,39)	0,57 $\pm$ 0,011 1 0,56 (0,43; 0,69)	0,49 $\pm$ 0,002 1 0,49 (0,48; 0,52)	0,015 $\pm$ 2x10 <sup>-4</sup> 0,015 (0,011; 0,016)	1,43 $\pm$ 0,01 1;2 1,43 (1,36; 1,51)	0,71 $\pm$ 0,005 1;2 0,70 (0,68; 0,74) $\downarrow$	0,49 $\pm$ 0,002 1 0,49 (0,48; 0,50)	0,018 $\pm$ 2x10 <sup>-4</sup> 1;2 0,018 (0,017; 0,02) $\downarrow$	1,50 $\pm$ 0,01 1;3 1,51 (1,39; 1,59)	0,78 $\pm$ 0,006 1;3 0,79 (0,73; 0,82)	0,51 $\pm$ 0,002 2;3 0,52 (0,50; 0,53)	0,017 $\pm$ 10 <sup>-4</sup> 1;2 0,017 (0,016; 0,019)

Примечание. Отличается от исходных показателей (до трансплантации опухоли) – <sup>1</sup>, от показателей в контрольной группе – <sup>2</sup>, от показателей в группе сравнения – <sup>3</sup>; p<sub>1,2,3</sub><0,01-0,001. Критерий Стьюдента (для зависимых и независимых выборок), критерий Манна - Уитни. Таблица составлена авторами на основе данных, полученных в ходе исследования.

Иная динамика исследованных показателей метаболизма наблюдалась у животных, получавших блокаторы EGFR. Противоположно отмеченному для мышей контрольной группы, спустя сутки после трансплантации опухоли у этих животных имело место не повышение, а снижение показателей – на 6-33% по сравнению с исходными значениями. Спустя неделю после трансплантации опухоли было отмечено еще некоторое снижение показателей, а спустя 3 недели – в отличие от имевшего место в контрольной группе дальнейшего снижения, наблюдалось повышение  $VO_2$  и  $VCO_2$  на 4-47% по сравнению с минимальными значениями в той же группе на этапах эксперимента. При этом  $VO_2$  и  $VCO_2$  в обеих группах остались все же ниже исходных значений (табл. 2).

Имелись заметные отличия животных основной группы от мышей-опухоленосителей группы сравнения. Введение 6MPSVan-Na вызывало более значительное, чем гефитиниб, снижение  $VO_2$ ,  $VCO_2$  и ИТ через сутки после трансплантации опухоли (на 10, 4 и 12.5% соответственно). При этом подъем значений показателей в основной группе (в первую очередь,  $VO_2$  и  $VCO_2$ ) происходил на неделю раньше, чем в группе сравнения (14 суток после трансплантации опухоли против 21 суток), и был более выраженным (13-47% против 4-25%) (табл. 2). Таким образом, начиная с 14 суток после перевивки меланомы B16/F10, у животных, получавших 6MPSVan-Na,  $VO_2$  и  $VCO_2$  были выше, чем у мышей-опухоленосителей, которым вводили гефитиниб, на 5-25%. При этом на 14-е сутки в основной группе МК был сдвинут в сторону кислорода на 12% и увеличен ИТ на 23% относительно показателей группы сравнения, а на 21-е сутки наблюдалось выравнивание этих показателей (табл. 2).

Сведения о весьма заметном увеличении содержания EGFR при росте меланомы B16/F10 в экспериментах *in vivo* [12] позволяют рассматривать данную опухоль в качестве подходящей экспериментальной модели при изучении эффектов блокаторов данного рецептора. При изучении динамики роста меланомы B16/F10 и продолжительности жизни у мышей-самок линии C57Bl/6 исследованных групп были отмечены различия во влиянии гефитиниба и нового блокатора EGFR 6MPSVan-Na на развитие опухолевого процесса. Действие гефитиниба выразилось в полном предотвращении роста опухоли у 50% животных. В то же время в случаях формирования меланомы B16/F10 действие этого препарата не привело к увеличению продолжительности жизни таких животных, что, наряду со случаями гибели мышей с объемом опухолей менее 1  $cm^3$  и наличием заметной положительной корреляции между ПЖ и  $V_{con.}$ , могло свидетельствовать о неэффективности гефитиниба в отношении метастазирования данной опухоли. Действие 6MPSVan-Na как профилактического фактора было заметно слабее, чем гефитиниба, однако, в отличие от последнего, оно способствовало увеличению продолжительности жизни у большей части животных с

развившимися опухолями, без снижения размеров первичного очага, что могло указывать на антиметастатический потенциал данного соединения.

По мнению авторов, особенности динамики показателей основного метаболизма исследованных животных в определенной мере соответствовали предложенной интерпретации влияния гефитиниба и 6MPSVan-Na на развитие меланомы B16/F10. При этом снижение интенсивности основного обмена через сутки после трансплантации опухоли у животных обеих групп могло быть обусловлено седативным и анксиолитическим действием, характерным для производных пиридина [7; 8]. Меньшая выраженность таких эффектов в случае гефитиниба могла быть более благоприятной для процессов противоположной направленности, в частности для активизации нейроиммunoэндокринных механизмов неспецифической противоопухолевой резистентности [13; 14], обусловивших условия, воспрепятствовавшие опухолевому росту у половины животных. Заметный сдвиг в сторону потребления кислорода под влиянием 6MPSVan-Na и статистически значимое увеличение ИТ по сравнению с отмеченным в группе сравнения через 14 суток после перевивки опухоли указывали на более значительную выраженность процессов аэробного дыхания у животных основной группы на данном этапе, что могло создать критически менее благоприятные условия для метастазирования по сравнению с теми, которые сформировались у мышей, получавших гефитиниб [15; 16].

*Ограничение исследования* – небольшое число животных, разные способы введения гефитиниба и 6MPSVan-Na.

### **Заключение**

Результаты пилотного исследования позволяют сделать предварительное заключение об отличиях в характере противоопухолевого влияния нового блокатора EGFR 6MPSVan-Na от действия гефитиниба и определить направления дальнейших исследований с акцентом на изучение возможного антиметастатического потенциала данного фактора.

### **Список литературы**

1. Харагезов Д.А., Лазутин Ю.Н., Мирзоян Э.А., Милакин А.Г., Статешный О.Н., Лейман И.А., Чубарян А.В., Иозефи К.Д. Молекулярные мишени немелкоклеточного рака легкого вне "главной тройки" // Южно-Российский онкологический журнал. 2021. № 4. DOI: 10.37748/2686-9039-2021-2-4-5.
2. Murgo E., Falco G., Serviddio G., Mazzoccoli G., Colangelo T. Circadian patterns of growth factor receptor-dependent signaling and implications for carcinogenesis // Cell Commun Signal. 2024. Vol. 22. Is. 1. P. 319. DOI: 10.1186/s12964-024-01676-w.

3. Seres M., Spacayova K., Sulova Z., Spaldova J., Breier A., Pavlikova L. Dynamic Multilevel Regulation of EGFR, KRAS, and MYC Oncogenes: Driving Cancer Cell Proliferation Through (Epi)Genetic and Post-Transcriptional/Translational Pathways // Cancers (Basel). 2025. Vol. 17. № 2. С. 248. DOI: 10.3390/cancers17020248.
4. Измайлова А.А., Насретдинов А.Ф., Султанбаев А.В., Сакаева Д.Д., Меньшиков К.В., Султанбаева Н.И., Мусин Ш.И. Роль ингибиторов EGFR 2-го поколения в терапии рака легкого в реалиях современной клинической практики. // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2021. Т. 10. № 4. С. 75-82. DOI: 10.17116/onkolog20211004175.
5. Ayati A., Moghimi S., Toolabi M., Foroumadi A. Pyrimidine-based EGFR TK inhibitors in targeted cancer therapy // Eur J. Med Chem. 2021. Vol. 221. P. 113523. DOI: 10.1016/j.ejmech.2021.113523.
6. Mahapatra A., Prasad T., Sharma T. Pyrimidine: a review on anticancer activity with key emphasis on SAR // Futur J Pharm Sci. 2021. Is. 7. P.123. DOI: 10.1186/s43094-021-00274-8.
7. Кит О.И., Кодониди И.П., Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Глушко А.А., Трепитаки Л.К., Качесова П.С., Шейко Е.А., Шихлярова А.И., Алексеев Э.К. Предварительная оценка противоопухолевой эффективности нового блокатора рецептора эпидермального фактора роста // Современные проблемы науки и образования. 2025. № 1. URL: <https://science-education.ru/en/article/view?id=33891>. DOI: 10.17513/spno.33891.
8. Чириякин А.С. Обзор производных пиридина как фармакологически активных соединений // Juvenis scientia. 2022. Т. 8. № 5. С. 16-30. DOI: 10.32415/jscientia\_2022\_8\_5\_16-30. EDN: CFSWFH.
9. Nammalwar B., Bunce R.A. Recent Advances in Pyrimidine-Based Drugs // Pharmaceuticals (Basel). 2024. Vol. 17. Is. 1. P. 104. DOI: 10.3390/ph17010104.
10. Louhimies S. Directive 86/609/EEC on the protection of animals used for experimental and other scientific purposes // Altern Lab Anim. 2002. Suppl 2. P. 217-9. DOI: 10.1177/026119290203002S36.
11. Guo C., Lu M., Chen J. An evaluation of time series summary statistics as features for clinical prediction tasks // BMC Med Inform Decis Mak. 2020. Vol. 20. Is. 1. P. 48. DOI: 10.1186/s12911-020-1063-x.
12. Кит О.И., Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Каплиева И.В., Трепитаки Л.К., Розенко Л.Я., Черярина Н.Д., Погорелова Ю.А., Шульга А.В. Содержание факторов роста и их рецепторов в интактной и патологически измененной коже самок мышей в динамике роста злокачественной меланомы // Российский онкологический журнал. 2017. Т. 22. № 5. Р. 281–287. DOI: 10.18821/1028-9984-2017-22-5-281-287.

13. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С., Шихлярова А.И. Антистрессорные реакции и активационная терапия. Екатеринбург: Издательский дом «Филантроп», 2002. Ч. I. 196 с. ISBN: 5-901112-10-5.
14. Zhukova G.V., Shikhliarova A.I., Barteneva T.A., Goroshinskaya I.A., Gudtskova T.N., Bragina M.I., Sheiko E.A., Maschenko N.M., Shirnina E.A., Zlatnik E.Y., Kachesova P.S., Kurkina T.A., Soldatov A.V., Polozhentsev O.E., Petrosian V.I. Some approaches to the activation of antitumor resistance mechanisms and functional analogs in the categories of synergetics. Biophysics. 2016. Vol. 61. Is. 2. P. 303-315. DOI: 10.1134/S0006350916020251.
15. Zhang L., Ke J., Min S., Wu N., Liu F., Qu Z., Li W., Wang H., Qian Z., Wang X. Hyperbaric Oxygen Therapy Represses the Warburg Effect and Epithelial-Mesenchymal Transition in Hypoxic NSCLC Cells via the HIF-1 $\alpha$ /PFKP Axis // Front Oncol. 2021. Is. 11. P. 691762. DOI: 10.3389/fonc.2021.691762.
16. Chen S.Y., Tsuneyama K., Yen M.H., Lee J.T., Chen J.L., Huang S.M. Hyperbaric oxygen suppressed tumor progression through the improvement of tumor hypoxia and induction of tumor apoptosis in A549-cell-transferred lung cancer // Sci Rep. 2021. Vol. 11. Is. 1. P. 2033. DOI: 10.1038/s41598-021-91454-2.

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest:** The authors declare that there is no conflict of interest.