

М. А. Мунько

Фармакологічна модуляція первинного пухлинного росту та метастатичної прогресії карциноми легень Льюїс антикоагулянтами прямої дії на фоні застосування цисплатину

Державна установа «Інститут фармакології та токсикології
Національної академії медичних наук України»,
м. Київ

Ключові слова: антикоагулянти, пухлинний ріст, тромбоцити, гіперкоагуляція, метастази, карцинома легень Льюїс, цисплатин

Фармакологічна модуляція росту пухлини передбачає вплив на різні клітинні та молекулярні шляхи з метою гальмування розвитку пухлини або підвищення ефективності протиракової терапії. Цього можна досягти шляхом впливу на специфічні молекули, що беруть участь у зростанні пухлинних клітин, ангіогенезі або змінюють мікрооточення пухлини, а також шляхом модуляції імунної відповіді на пухлину [1–3].

Антикоагулянти за онкологічних захворювань застосовуються для профілактики та лікування тромбозів, які часто виникають як ускладнення пухлинного процесу чи протипухлинної терапії. Вони не є прямим протипухлинним засобом, але їхнє використання може покращити якість життя пацієнтів і знизити ризики серйозних ускладнень [4].

Результати сучасних наукових досліджень, присвячених саме протипухлинній та антиметастатичній активності антикоагулянтів прямої дії, наведено в роботах [5, 6]. Пошук і розробка нових схем лікування злоякісних новоутворень з препаратами супроводу розширює можливість протипухлинної терапії.

У цьому дослідженні порівнювали вплив антикоагулянтів прямої дії – сулодексиду й еноксапарину за сумісного застосування з цисплатином на метастатичну активність карциноми легень Льюїс (LL).

Сулодексид є гепариноїдом, який має антитромботичні, ангіопротекторні та фібринолітичні властивості. Еноксапарин є низькомолекулярним гепарином, який чинить пряму антикоагулянтну й антитромботичну дію, інгібує фактори згортання крові Ха (тромбокіназу), фактор Іа (тромбін).

У багатьох схемах лікування онкологічних захворювань використовують платиновмісний препарат – цисплатин, який призначається при поширених або метастатичних злоякісних пухлинах.

Мета дослідження – вивчити вплив антикоагулянтів прямої дії сулодексиду й еноксапарину в поєднанні з цисплатином на утворення метастазів у легенях мишей самців лінії C₅₇BL/6 на тлі моделі спонтанно метастазуючої карциноми LL; оцінити їхній вплив на тромбоцитарну ланку гемостазу, коагуляційну активність цільної крові та взаємозв'язок із прогресуванням метастатичного росту.

Матеріали та методи. Перед початком дослідження Комітет з біоетики ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» узгодив протокол

дослідження, а також процедури, що пов'язані з утриманням тварин та їхнім використанням в експерименті. Усі маніпуляції з тваринами проводились відповідно до Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» [7] та Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних дослідженнях та з іншою науковою метою [8].

У дослідах було використано модель пухлинного росту – карциному LL. Штам клітин карциноми LL отримано з Клітинного банку ліній людини і тварин Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького НАН України.

Карциному LL перещеплювали в концентрації $3 \cdot 10^5$ клітин у 0,3 мл фізіологічного розчину внутрішньом'язово в праву гомілку мишей лінії C₅₇BL/6 [9]. Підрахунок пухлинних клітин проводили в камері MMC-SR [10].

В експериментах *in vivo* було використано 63 самця мишей лінії C₅₇BL/6 масою тіла 20–22 г (розплідник «Далі 2001», м. Київ). Мишей утримували в стандартних умовах віварію за температури 22–24 °C та відносної вологості повітря 30–70 %, за звичайного світлового режиму (12 год світла і 12 год темряви). Тваринам згодовувався *ad libitum* стандартний раціон для лабораторних тварин, вода з міського водогону (після оберненого осмосу та стерилізації УФ-випромінюванням) подавалась *ad libitum*. Мишей розміщували за дослідними групами у клітках із полікарбонату розмірами (410 × 250 × 180) мм із кришками з гальванізованої сталі. Клітки були забезпечені пластиковими поїлками. Підстилкою слугувала тирса з вільхи чорної (*Alnus glutinosa*), попередньо піддана автоклавуванню.

Для досягнення мети дослідження мишей лінії C₅₇BL/6 було розподілено

на 5 груп. Перша група (n = 7) – контроль (без пухлини), друга група (n = 14) – з перещепленою карциномою LL, третя група (n = 14) отримувала цисплатин одноразово в дозі 6 мг/кг, внутрішньоочеревинно на 4 день після перещеплення клітин карциноми LL, четверта група (n = 14) та п'ята група (n = 14) дослідних мишей отримували цисплатин як зазначено вище. Водночас тваринам четвертої групи вводили сулодексид на 5 день після перещеплення клітин карциноми LL у дозі 2,0 мг/кг внутрішньом'язово протягом 20 днів. Тваринам п'ятої групи застосовували еноксапарин у дозі 10,0 мг/кг підшкірно. Дослідні тварини другої, третьої, четвертої та п'ятої груп ще розподілялись на дві підгрупи (n = 7) по терміну виведення з експерименту (28 день дослідження та моніторинг тривалості життя).

Для введення тваринам застосовували сулодексид (Вессел Дуге Ф, Альфасігма С.п.А, Італія), еноксапарин (Еноксапарин-Фармекс, ТОВ «Фармекс Груп», Україна) та цисплатин (Accord Healthcare Limited, Велика Британія).

Параметрами ефекту був відсоток гальмування росту первинної пухлини, утворення метастазів у легенях і відсоток збільшення середньої тривалості життя дослідних тварин [11]. Об'єм пухлини визначали за формулою об'єму еліпсоїда. Для характеристики метастатичної активності карциноми LL проводили оцінку наявності метастазів у легенях експериментальних тварин на 28 день після перещеплення пухлинних клітин. Підрахунок кількості метастазів у легенях здійснювали візуально та за допомогою бінокулярного стереоскопічного мікроскопа МБС-10.

До початку перещеплювання клітин карциноми LL у всіх експериментальних мишей було зроблено аналіз

на час зсідання крові за Моравіцем [12]. Цей метод дає змогу оцінити коагуляційну активність цільної крові за швидкістю утворення в ній згустку, тобто, відображає швидкість процесу переходу фібриногену в фібрин. Скорочення часу зсідання крові зустрічається тільки за підвищеного тромбоутворення та його визначення дозволяє прослідкувати процес у динаміці на тлі росту та метастазування пухлини. Тому процедуру проводили на 14 та 28 день дослідження, що дало змогу порівняти й оцінити вплив досліджуваних схем на коагуляційну активність крові дослідних мишей у динаміці.

Відібрані групи дослідних тварин були піддані евтаназії на 28 день дослідження. Безпосередньо перед евтаназією всіх мишей було зважено та зроблено аналіз на скорочення часу зсідання крові, також визначено параметри первинної пухлини. Потім під легким ефірним наркозом були відібрані зразки крові з орбітального венозного синусу тварин [13] для гематологічного дослідження та здійснено евтаназію шляхом цервікальної дислокації, вилучено легені для підрахунку метастазів.

Кров для гематологічних досліджень збирали в пробірки об'ємом 0,2 мл із K_3 -ЕДТА («ВОЛЕС», Україна) й аналізували на автоматичному гематологічному аналізаторі Mythic 22 (Orphee SA, Швейцарія).

Нормальність розподілу отриманих даних перевіряли за тестом Шапіро-Уїлка. Отримані дані представляли як середнє значення $\pm$ похибка середнього ($M \pm m$) для нормально розподілених змінних або медіана та 25 і 75 квантилі [Me (25 %; 75 %)] для змінних з ненормальним розподілом. Статистичний аналіз результатів експерименту проводили з використанням однофакторного дисперсійного

аналізу (ANOVA) для нормально розподілених змінних і за критерієм Краскела-Уолліса для змінних з ненормальним розподілом. Для статистичної обробки даних використовували сайт Statistic Kingdom [14]. Різницю між досліджуваними показниками вважали статистично вірогідною в разі $p \leq 0,05$.

Результати та їх обговорення. За результатами попередніх досліджень застосування сулодексиду й еноксапарину як монотерапії дозволило визначити їхній вплив на метастатичну активність карциноми LL. Сулодексид у дозі 2,0 мг/кг гальмував утворення метастазів у легенях мишей на 63,79 % [15], еноксапарин у дозі 10 мг/кг – на 60,88 % [16].

При застосуванні сулодексиду на фоні цисплатину на 28 день експерименту відсоток гальмування утворення метастазів у легенях становив 97,42 %, середня тривалість життя збільшувалась на 32,94 %, відсоток гальмування за об'ємом первинної пухлини становив 41,01 %. У разі застосування еноксапарину в поєднанні з цисплатином кількість метастазів у легенях зменшувалась на 84,16 %, а середня тривалість життя дослідних мишей збільшувалась на 30,19 %, гальмування первинної пухлини за об'ємом становило 36,12 %. Застосування сулодексиду й еноксапарину на фоні цисплатину суттєво не вплинуло на зростання первинної пухлини, середню тривалість життя та не мали достовірних відмінностей порівняно з групою тварин, яким одноразово вводили цисплатин у дозі 6 мг/кг: 35,02 %, 27,83 % відповідно. Що стосується утворення метастазів у легенях, то цисплатин за умов одноразового введення призводив до 36,83 % гальмування (табл. 1).

Отже, за результатами дослідження застосування сулодексиду в дозі 2,0 мг/кг як препарату супроводу на фоні одноразового уведення цисплатину в дозі 6,0 мг/кг було визначено його високий антиметастатичний ефект. Еноксапарин у дозі 10 мг/кг за цих умов експерименту мав певну антиметастатичну дію.

Відповідно до отриманих даних на тлі пухлинної прогресії виникало порушення коагуляційної активності крові. Час зсідання крові дослідних тварин із перещепленою карциномою

LL на 14 день дослідження складав $(3,41 \pm 0,30)$ хв проти $(5,79 \pm 0,38)$ хв у інтактному контролі, на 28 день досліджу – $(0,81 \pm 0,25)$ хв проти $(5,96 \pm 0,47)$ хв у інтактному контролі, що свідчить про гіперкоагуляцію.

За монотерапії цисплатином у дозі 6 мг/кг на 14 день дослідження показник становив $(4,60 \pm 0,37)$ хв, а на 28 день – $(3,94 \pm 0,22)$ хв. При застосуванні сулодексиду й еноксапарину в поєднанні з цисплатином цей показник на 14 день дослідження становив $(6,56 \pm 0,29)$ хв і $(6,31 \pm 0,58)$ хв,

Таблиця 1

Показники пухлинного росту та метастазування карциноми легень Льюїса, перещепленої мишам – самцям лінії C₅₇Bl/6 за впливу сулодексиду й еноксапарину на фоні застосування цисплатину ($M \pm m$ або $[Me (25 \% ; 75 \%)]$, $n \leq 14$)

Група Показник	Карцинома легень Льюїса	Карцинома легень Льюїса + цисплатин	Карцинома легень Льюїса + цисплатин + сулодексид	Карцинома легень Льюїса + цисплатин + еноксапарин
Кількість метастазів	6 (5; 6)	4 (3; 4)	$0,14 \pm 0,38^*, **$	$0,0 (0,0; 2,0)^*, **$
Гальмування за кількістю метастазів, %	–	36,83	97,42	84,16
Об'єм первинної пухлини, мм ³	$6,34 \pm 1,58$	$4,12 \pm 0,45^*$	$3,74 \pm 0,45^*$	$4,05 \pm 0,57^*$
Гальмування за об'ємом первинної пухлини, %	–	35,02	41,01	36,12
Середня тривалість життя, дні	$36,43 \pm 2,07$	$46,57 \pm 1,90^*$	$48,43 \pm 1,72^*$	$47,43 \pm 1,99^*$
Збільшення середньої тривалості життя, %	–	27,83	32,94	30,19

Примітка. $*p \leq 0,05$ порівняно з контрольною групою тварин з перевитою карциномою LL; $**p \leq 0,05$ порівняно з контрольною групою тварин з перевитою карциномою LL за умов уведення цисплатину.

на 28 день експерименту – 8,20 (8,1; 8,4) хв, (8,96 ± 0,73) хв відповідно.

Аналіз отриманих даних демонструє, що терапія сулодексидом та еноксапарином у поєднанні з цисплатином суттєво збільшує час зсідання крові в дослідних тварин порівняно з тваринами з карциномою LL та тваринами, які отримували одноразово тільки цисплатин; показник не мав достовірних відмінностей від аналогічних у тварин контрольної групи.

Розуміння стану тромбоцитарного гемостазу, функції тромбоцитів у регуляції прогресування новоутво-

рення може визначити потенційні стратегії подальшого лікування [17].

У попередніх дослідженнях було встановлено, що на тлі метастатичної прогресії карциноми LL відбувається порушення тромбоцитарного гемостазу [17]. Аналіз тромбоцитарної ланки гемограми показав зниження кількості тромбоцитів у крові мишей з карциномою LL на 55–57 %, що вказує на тромбоцитопенію (табл. 2, 3).

При застосуванні сулодексиду на фоні цисплатину на 28 день дослідження такі показники, як кількість тромбоцитів – (925,50 ± 232,17) 10³/мкл,

Таблиця 2

Показники гемограми мишей-самців C₅₇BL/6 з перещепленою карциномою легень Льюїса та за умов застосування сулодексиду на фоні цисплатину на 28 день дослідження (M ± m або [Me (25 %; 75 %)], n = 7)

Показник, одиниця вимі- рювання	Дослідна група			
	контроль	карцинома легень Льюїса	карцинома легень Льюїса + цисплатин	карцинома легень Льюїса + цисплатин + сулодексид
Тромбоцити, 10 ³ /мкл	802,75 ± 116,48	364,17 ± 36,39*	606,50 ± 33,58*, **	925,50 ± 232,17**, @
Середній об'єм тромбоцита, фл	6,61 ± 0,34	7,30 ± 0,18	7,1 (7; 7,1)	6,45 ± 0,12
Тромбокрит, %	0,5 (0,46; 0,57)	0,26 ± 0,02*	0,43 ± 0,02	0,59 ± 0,14**
Відносна ширина розподілу тромбоцитів за об'ємом, %	35,29 ± 8,21	41,08 ± 0,14	37,65 ± 1,06	32,60 ± 5,86
Коефіцієнт великих тромбоцитів, %	6,75 (5,85; 8,65)	12,33 ± 1,30	10,58 ± 0,54	5,20 ± 0,77**, @

Примітка. *p ≤ 0,05 порівняно з контрольною групою тварин без пухлини; **p ≤ 0,05 порівняно з контрольною групою тварин із перевитою карциномою LL; @p ≤ 0,05 порівняно з групою тварин із карциномою LL за умов ведення цисплатину.

Таблиця 3

Показники гемограми мишей-самців C57BL/6 з перещепленою карциномою LL та за умов застосування еноксапарину на фоні цисплатину на 28 день дослідження ($M \pm m$ або $[Me (25 \% ; 75 \%)]$, $n = 7$)

Показник, одиниця вимі- рювання	Дослідна група			
	контроль	карцинома легень Льюїса	карцинома легень Льюїса + цисплатин	карцинома легень Льюїса + цисплатин + еноксапарин
Тромбоцити, $10^3/\text{мкл}$	$859,43 \pm 140,30$	$367,71 \pm 20,09^*$	$606,50 \pm 33,58^*, **$	$652,0 \pm 126,37^*, **$
Середній об'єм тромбоцита, фл	$6,90 \pm 0,86$	$6,73 \pm 0,08$	7,1 (7; 7,1)	7,5 (6,4; 8,9)
Тромбоцит, %	$0,60 \pm 0,14$	$0,25 \pm 0,01^*$	$0,43 \pm 0,02$	$0,49 \pm 0,04^{**}$
Відносна ширина розподілу тромбоцитів за об'ємом, %	$25,81 \pm 3,47$	$36,56 \pm 0,96^*$	$37,65 \pm 1,06$	$36,03 \pm 7,37^*$
Коефіцієнт великих тромбоцитів, %	9,3 (5,9; 10,8)	$7,34 \pm 0,79$	$10,58 \pm 0,54$	13,55 (4,8; 24,7)

Примітка. $*p \leq 0,05$ порівняно з контрольною групою тварин без пухлини; $**p \leq 0,05$ порівняно з контрольною групою тварин з первитою карциномою LL.

середній об'єм тромбоцита – $(6,45 \pm 0,12)$ фл, тромбоцит – $(0,59 \pm 0,14) \%$, відносна ширина розподілу тромбоцитів за об'ємом – $(32,60 \pm 5,86) \%$, коефіцієнт великих тромбоцитів – $(5,20 \pm 0,77) \%$ не були статистично значущими порівняно з зазначеними показниками крові контрольних тварин без пухлини: $(802,75 \pm 116,48) 10^3/\text{мкл}$; $(6,61 \pm 0,34)$ фл; $0,5 (0,46; 0,57) \%$; $(35,29 \pm 8,21 \%)$; $6,75 (5,85; 8,65) \%$ відповідно (табл. 2).

Монотерапія цисплатином у дозі 6 мг/кг супроводжується достовірним підвищенням кількості тромбоцитів

у крові дослідних мишей у 1,7 разу. Терапія еноксапарином у дозі 10 мг/кг у поєднанні з цисплатином не викликала достовірних відмінностей кількості тромбоцитів і тромбоцитарних індексів порівняно з зазначеними показниками дослідних мишей, яким одноразово вводили цисплатин (табл. 3).

Отже, порівняльний аналіз отриманих даних виявив значне зниження метастатичної активності карциноми LL за умов застосування антикоагулянту прямої дії сулодексиду на фоні введення цисплатину. Результа-

ти досліджень можуть стати основою розробки нових схем лікування онкологічних хворих зі злоякісними новоутвореннями, яким притаманний гематогенний шлях метастазування та спрямованість на тромбоцитарні мішені.

Висновки

1. Таким чином, порівняльний аналіз отриманих результатів виявив значне зниження метастатичної активності карциноми LL при застосуванні сулодексиду в дозі 2 мг/кг на фоні цисплатину в дозі 6 мг/кг – 97,42 % гальмування утворення метастазів у легенях. Еноксапарин у дозі 10 мг/кг мав певну антиметастатичну дію – 84,16 % гальмування.
2. Дослідження тромбоцитарної ланки гемостазу, коагуляційної активності крові дослідних тварин показали, що на тлі метастазуючого пухлинного росту карциноми LL розвивається гіперкоагуляція та тромбоцитопенія. Монотерапія цисплатином супроводжувалась збільшенням часу

зсідання крові в 4,9 разу та підвищенням кількості тромбоцитів у крові дослідних мишей у 1,7 разу. Водночас терапія сулодексидом 2 мг/кг та еноксапарином у дозі 10 мг/кг у поєднанні з цисплатином супроводжувалась достовірним збільшенням часу зсідання крові на 28 день досліду в 10,12 та 11,10 разу відповідно порівняно з карциномою LL. Показник кількості тромбоцитів у крові дослідних тварин при застосуванні сулодексиду в поєднанні з цисплатином був на рівні контрольної групи. Терапія еноксапарином у поєднанні з цисплатином не призводила до достовірних відмінностей із зазначеним показником у дослідних мишей, які отримували одноразово сам лише цисплатин.

3. Результати досліджень можуть стати основою розробки нових схем лікування онкологічних хворих зі злоякісними новоутвореннями, яким притаманний гематогенний шлях метастазування та спрямування на тромбоцитарні мішені.

1. Research trends in pharmacological modulation of tumor-associated macrophages. N. Wang, S. Wang, X. Wang et al. *Clinical and Translational Medicine*. 2021. V. 11, No. 1. P. 1–41. <https://doi.org/10.1002/ctm2.288>.
2. Pharmacological modulation of mutant TP53 with oncotargets against esophageal cancer and therapy resistance. P. I. Lin, Y. C. Lee, I. H. Chen et al. *Biomedicines*. 2025. V. 13, No. 2. P. 1–12. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13020450>.
3. Pharmacological modulation of peptide growth factor receptor expression on tumor cells as a basis for cancer therapy. P. Tagliaferri, M. Caraglia, R. Muraro et al. *Anticancer Drugs*. 1994. V. 5, No. 4. P. 379–393. <https://doi.org/10.1097/00001813-199408000-00001>.
4. Севідов В. В., Касевич Н. М. Онкологія: підручник; за ред. проф. В. П. Баштана. 3-є вид. виправл. Київ : ВСВ «Медицина», 2015. 232 с.
5. Hejna M., Raderer M., Zielinski C. C. Inhibition of metastases by anticoagulants. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 1999. V. 91, No. 1. P. 22–36. <https://doi.org/10.1093/jnci/91.1.22>.
6. Пуськов О. М., Мунько М. А., Карацуба Т. А. Вплив антикоагулянтів прямої дії на процеси метастазування. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2024. Т. 18, № 1. С. 43–52.
7. Про захист тварин від жорстокого поводження: Закон України від 06.11.2023 № 3447-IV. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3447-15#Text> (дата звернення: 10.07.2024).
8. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Council of Europe, Strasbourg, 1986. P. 53.

9. Suppression of proliferation, tumorigenicity and metastasis of lung cancer cells after their transduction by interferon-beta gene in baculovirus vector. A. A. Lykhova, Y. I. Kudryavets, L. I. Strokovska et al. *Cytokine*. 2015. V. 71, No. 2. P. 318–326. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2014.10.029>.
10. Пат. 149330 UA, МПК G09B23/28, C12N5/00, C12N15/00. Спосіб перевивки експериментальних пухлин (саркома 45 (S-45) та карциносаркома Уокера W256). Серединська Н. М. [UA], Шарикіна Н. І. [UA], Хавич О. О. [UA], Карацуба Т. А. [UA], Бухтіарова Т. А. [UA], Марченко О. М. [UA]. № u202100710; заявл. 17.02.2021; опубл. 10.11.2021. Бюл. № 46.
11. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації; за ред. О. В. Стефанова. Київ : ВД «Авіцена», 2001. 528 с.
12. Modern methods for measuring parameters of blood coagulation. I. A. Bazaev, A. V. Przhiyalgovskaya, P. A. Rudenko et al. *Biomed. Eng.* 2015. V. 49, No. 3. P. 136–141.
13. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними: монографія. Ю. М. Кожем'якін та ін. Київ : Інтерсервіс, 2017. 182 с.
14. Statistic Kingdom. URL: <https://www.statskingdom.com/> (дата звернення: 20.04.2025).
15. Мунько М. А., Карацуба Т. А. Метастатична активність карциноми легень Льюїса за впливу антикоагулянтів прямої дії на тромбоцитарний гемостаз і коагуляційну активність крові. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2024. Т. 18, № 3. С. 175–184.
16. Мунько М. А. Вплив антикоагулянту прямої дії енокапарину на метастатичну активність карциноми легень Льюїса. *Вісник проблем біології та медицини*. 2024. Вип. 1, № 172. С. 194–203.
17. Мунько М. А., Карацуба Т. А. Особливості змін гематологічних показників крові мишей C₅₇BL/6 на тлі первинного пухлинного росту та метастатичної прогресії карциноми легень Льюїса. *Вісник проблем біології та медицини*. 2025. Вип. 1, № 176. С. 116–127.

М. А. Мунько

Фармакологічна модуляція первинного пухлинного росту та метастатичної прогресії карциноми легень Льюїса антикоагулянтами прямої дії на фоні застосування цисплатину

Фармакологічна модуляція росту пухлини передбачає вплив на різні клітинні та молекулярні шляхи з метою гальмування розвитку пухлини або підвищення ефективності протипухлинної терапії. Цього можна досягти шляхом впливу на специфічні молекули, що беруть участь у зростанні пухлинних клітин, ангіогенезі або змінюють мікрооточення пухлини, а також шляхом модуляції імунної відповіді на пухлину.

Антикоагулянти за онкологічних захворювань застосовуються для профілактики та лікування тромбозів, які часто виникають як ускладнення пухлинного процесу чи протипухлинної терапії. Вони не є безпосередньо протипухлинними засобами, але їхнє використання як препаратів супроводу може розширити можливість протипухлинної терапії.

Мета дослідження – вивчити вплив антикоагулянтів прямої дії сулодексиду й енокапарину в поєднанні з цисплатином на утворення метастазів у легенях мишей самців лінії C₅₇BL/6 на тлі моделі спонтанно метастазуючої карциноми легень Льюїса; оцінити їхній вплив на тромбоцитарну ланку гемостазу, коагуляційну активність цільної крові та взаємозв'язок з прогресуванням метастатичного росту.

До початку перевивки клітин карциноми LL у всіх експериментальних мишей було зроблено аналіз на час зсідання крові за Моравіцем. Процедура проводили на 14 та 28 день дослідження. На 28 день дослідження в дослідних тварин визначали параметри первинної пухлини, потім знеживлювали, визначали гематологічні параметри, вилучали легені для підрахунку метастазів.

За результатами попередніх досліджень застосування сулодексиду й енокапарину як монотерапії дозволило визначити їхній вплив на метастатичну активність карциноми LL. Було виявлено значне зниження метастатичної активності карциноми легень Льюїса при застосуванні сулодексиду в дозі 2 мг/кг на фоні цисплатину в дозі 6 мг/кг.

Відповідно до отриманих нами даних на тлі пухлинної прогресії виникало порушення коагуляційної активності крові. Сумісне застосування сулодексиду та цисплатину значно збільшувало кількість тромбоцитів і час зсідання крові.

Таким чином, порівняльний аналіз отриманих даних виявив значне зниження метастатичної активності карциноми легень Льюїса за умов застосування антикоагулянту прямої дії сулодексиду на фоні введення цисплатину. Результати досліджень можуть стати основою розробки нових схем лікування онкологічних хворих зі злоякісними новоутвореннями, яким притаманний гематогенний шлях метастазування та спрямування на тромбоцитарні мішені.

Ключові слова: антикоагулянти, пухлинний ріст, тромбоцити, гіперкоагуляція, метастази, карцинома легень Льюїса, цисплатин

M. A. Munko

Pharmacological modulation of primary tumor growth and metastatic progression of Lewis lung carcinoma by direct-acting anticoagulants under cisplatin use

Pharmacological modulation of tumor growth involves influencing various cellular and molecular pathways to inhibit tumor development or enhance the efficacy of anticancer therapy. This can be achieved by targeting specific molecules involved in tumor cell growth, angiogenesis, or altering the tumor microenvironment and modulating the immune response to the tumor.

Anticoagulants in the context of cancer are used to prevent and treat thrombosis, which often occurs as a complication of the tumor process or anticancer therapy. These drugs are not directly antitumor agents, but their use as accompanying drugs may expand the possibilities of antitumor therapy.

The aim of the study was to research the effect of direct-acting anticoagulants sulodexide and enoxaparin, in combination with the antitumor agent cisplatin, on the formation of metastases in the lungs of male C₅₇BL/6 mice under a model of spontaneously metastatic Lewis lung carcinoma (LL) tumor growth; as well as to evaluate its effect on the platelet component of hemostasis, the coagulation activity of whole blood, and relationship with metastasis progression.

Before the inoculation of LL carcinoma cells, all experimental mice underwent blood clotting time analysis using the Morawitz method. The procedure was performed on days 14 and 28 of the study. On day 28 of the study, the parameters of the primary tumor were assessed in the experimental animals. The animals were then euthanized, hematological parameters were measured, and the lungs were harvested for metastasis count. According to the results of previous studies, the use of sulodexide and enoxaparin as monotherapy allowed us to determine their effect on the metastatic activity of LL carcinoma. We observed significant reduction in the metastatic activity of Lewis lung carcinoma when sulodexide was administered at a dose of 2 mg/kg in combination with cisplatin at a dose of 6 mg/kg.

According to data obtained, tumor progression was accompanied by disturbances in blood coagulation activity. The combined use of sulodexide and cisplatin significantly increased platelet count and blood clotting time.

Thus, a comparative analysis of these data revealed a significant reduction in the metastatic activity of Lewis lung carcinoma under the administration of the direct-acting anticoagulant sulodexide in combination with cisplatin. These findings may serve as a basis for the development of new therapeutic strategies for cancer patients with malignancies characterized by hematogenous metastasis and targeted at platelet-related mechanisms.

Key words: anticoagulants, platelets, tumor growth, hypercoagulation, Lewis lung carcinoma, metastases, cisplatin

Надійшла: 15 травня 2025 р.

Прийнята до друку: 16 липня 2025 р.

Контактна особа: Мунько М. А., ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», буд. 14, вул. Антона Цедіка, м. Київ, 03057. Тел.: + 38 0 44 456 94 65.