

излечения пациентов. Они могут лишь обеспечить лучшее качество жизни на определенный период времени.

**Список литературы:**

1. Лусевич А.И. Спинальные мышечные атрофии / Лусевич А.И., Щербакова Е.С. // Аллея науки. – 2020. – Т. 1. – № 7. – С. 448-452.
2. Нусинерсен // Реестр лекарственных средств России URL: [https://www.rlsnet.ru/mnn\\_index\\_id\\_7030.htm](https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_7030.htm) (дата обращения: 11.03.2021).
3. Селивёрстов Ю.А. Спинальные мышечные атрофии: понятие, дифференциальная диагностика, перспективы лечения / Селивёрстов Ю.А., Ключников С.А., Иллариошкин С.Н. // Нервные болезни. – 2015. – № 3. – С. 9-17.
4. Терапия для пациентов со спинальной мышечной атрофией теперь доступна в России / Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 4. – № 39. – С. 50.
5. Шайгородский А.А. Использование “Золгенсма” в лечении спинальной мышечной атрофии / Шайгородский А.А., Митюшников Е.Б. // Международный студенческий научный вестник. – 2021. – № 1. – С. 68.
6. Clinical Review Report: Nusinersen (Spinraza): (Biogen Canada Inc.): Indication: Treatment of patients with 5q SMA [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2018 Jan. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK533989/> (дата обращения 11.03.2021).
7. Erin E. Neil, Elizabeth K. Bisaccia. Nusinersen: A Novel Antisense Oligonucleotide for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy. // *Pediatr Pharmacol Ther.* 2019 May-Jun; 24(3). P. 194–203.
8. Kolb SJ, Kissel JT. Спинальная Мышечная Атрофия. *Neurol Clin.* 2015 Nov; 33(4): 831-46.
9. Schorling DC, Pechmann A, Kirschner J. Advances in Treatment of Spinal Muscular Atrophy - New Phenotypes, New Challenges, New Implications for Care. *J Neuromuscul Dis.* 2020;7(1):1-13.
10. Zolgensma vs Spinraza: What are the key differences // *Drugs.com* URL: <https://www.drugs.com/medical-answers/zolgensma-spinraza-key-differences-3555030/> (дата обращения: 10.03.2021).

УДК 615.065

**Стаховская Т.С., Зекрин А.Э., Бакуринских А.А., Ларионов Л.П.**

**ВЛИЯНИЕ МОРФИНА НА РОСТ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК**

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии  
Уральский государственный медицинский университет  
Екатеринбург, Российская Федерация

**Stakhovskaya T.S., Zekrin A.E., Bakurinskikh A.A., Larionov L.P.**

**THE EFFECT OF MORPHINE ON TUMOR CELLS GROWTH**

Chair of Pharmacology and Clinical Pharmacology

Ural State Medical University  
Yekaterinburg, the Russian Federation

E-mail: [eroveb800@mail.ru](mailto:eroveb800@mail.ru)

**Аннотация.** В данной статье рассмотрено влияние морфина на рост опухоли, ангиогенез, метастазирование, воспаление и иммуномодуляцию. Изучая данные исследований, было показано, что морфин играет двойную роль в регуляции опухолей.

**Annotation.** This article examines the effect of morphine on tumor growth, angiogenesis, metastasis, inflammation, and immunomodulation. The review of the research data revealed that morphine plays a dual role in tumor regulation.

**Ключевые слова:** морфин, опухолевые клетки, пролиферация

**Key words:** Morphine, tumor cells, proliferation

### **Введение**

Морфин используется для облегчения боли у пациентов с онкологическими заболеваниями, что способствует улучшению качества жизни больного. Морфин - наркотик на основе опиатов, который действует через опиоидные рецепторы  $\mu$ ,  $\delta$  и  $\kappa$ , локализованные в головном мозге. Он оказывает анальгетический эффект, воздействуя непосредственно на центральную нервную систему (ЦНС), но его активность в периферических тканях является причиной многих вторичных осложнений, таких как привыкание, толерантность, угнетение дыхания, иммуносупрессию и запор. Несмотря на упомянутые выше недостатки, морфин является эффективным клинически доступным болеутоляющим средством для лечения сильной боли, связанной с раком [3].

Применение морфина у больных раком показало, что помимо его обезболивающего действия, он играет роль в регуляции роста раковых клеток. По данным некоторых исследований обнаружено, что применение морфина способствует прогрессированию опухоли, в то время как другие предполагают, что он ингибирует рост опухоли. Эти процессы регулируются за счёт модуляции ангиогенеза, который важен для инвазивности и развития метастазов.

**Цель исследования** - показать влияние морфина на регуляцию развития опухоли, включая рост, ангиогенез, метастазирование, воспаление и иммуномодуляцию.

### **Материалы и методы исследования**

Проведен обзор статей зарубежных авторов, использовали данные баз PubMed и CyberLeninka с использованием ключевых слов Morphine, tumor cells, proliferation.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

#### **Влияние морфина на рост опухолевых клеток**

По данным некоторых исследований обнаружено, что морфин может ингибировать пролиферацию опухолевых клеток при введении концентрации

более 10 мкМ (микромоль). Это вызвано ингибированием прогрессирования клеточного цикла от фазы G<sub>1</sub> (первой фазы клеточного цикла эукариотических клеток) к фазе S (фаза в которой происходит репликация ДНК). Исследование показало, что у мышей, которым был введен морфин, рост MCF-7 и MDA-MB-231 (клеточные линии, полученные из инвазивной аденокарциномы протоков молочной железы человека) был значительно снижен по сравнению с контрольной группой благодаря p53-зависимому механизму. Белок Р-53 участвует в клеточном ответе на повреждение ДНК и позволяет индуцировать программируемую клеточную гибель при наличии обширных повреждений [9].

Также продемонстрировано, что  $\mu$ -опиоидный рецептор, через который морфин оказывает свое влияние, регулирует рост опухоли и метастазирование. Путем связывания с  $\mu$ -опиоидным рецептором, морфин регулирует развитие клеточного цикла, стимулируя пути митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК) и внеклеточного фактора роста (Erk) [5].

На схеме ниже представлены возможные механизмы действия морфина, опосредованные опиоидными рецепторами.

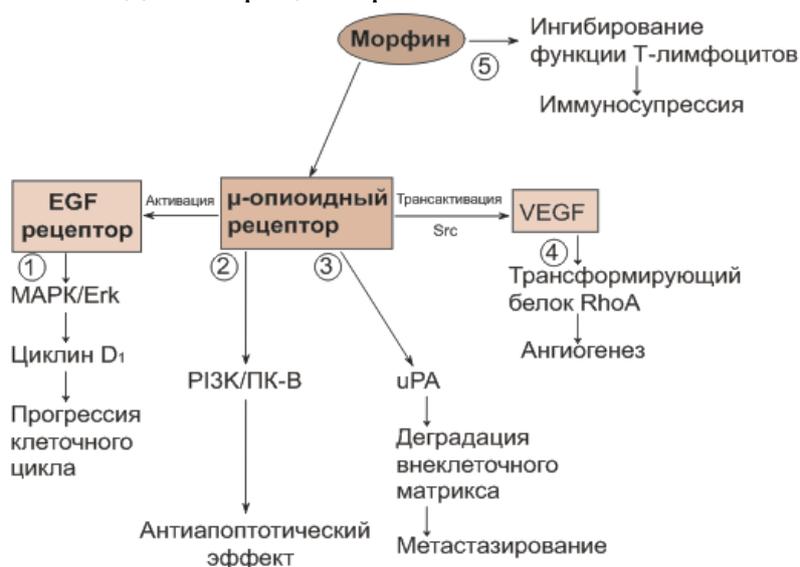


Рис. 1. Возможные механизмы действия морфина, опосредованные опиоидными рецепторами

Морфин связывается с  $\mu$ -опиоидным рецептором и:

1. Активирует рецептор эпидермального фактора роста (EGF), который стимулирует МАРК/Erk пути, что приводит к прогрессии клеточного цикла.

2. Активирует путь фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K)/протеинкиназы В (ПК-В), опосредуя антиапоптотические эффекты.

3. Повышает экспрессию плазминогенаурокиназы (uPA) и секрецию, способствуя метастазированию.

4. Трансактивирует рецепторы VEGF (фактора роста эндотелия сосудов) и индуцирует ангиогенез с помощью трансформирующего белка RhoA.

5. Подавляет функцию Т-лимфоцитов, что приводит к иммуносупрессии.

Морфин, индуцируя апоптоз опухолевых клеток, может способствовать ингибированию их роста. Апоптоз - это регулируемый процесс запрограммированной гибели клеток. В раковых клетках апоптознарушен, что приводит к быстрой пролиферации и росту опухоли. На линиях опухолевых клеток человека были проведены эксперименты, которые продемонстрировали, что морфин в высокой концентрации индуцирует апоптоз и подавляет рост раковых клеток. Морфин активирует с-Jun N-концевую киназу (JNK), которая генерирует активные формы кислорода (АФК), вызывая высвобождение цитохрома С и каспазы-3/9 за счет усиления проапоптотического белка Bim и снижения антиапоптотического белка Bcl-2 [6].

Некоторые исследования показывают, что морфин может приводить не только к активации, но и к ингибированию апоптоза. При приеме малых доз морфин может увеличить рост опухолевых клеток. Он способен стимулировать дегрануляцию тучных клеток, способствуя высвобождению нейропептидного вещества Р, который усиливает пролиферацию опухолевых клеток через рецептор такикина-1, что приводит к антиапоптотическому эффекту [10].

Стимулирование пролиферации опухоли проявляется после введения низких суточных доз или однократной дозы морфина, тогда как подавление опухоли происходит после длительного приема высоких доз морфина.

#### **Влияние морфина на ангиогенез**

Формирование новых кровеносных сосудов - важная часть развития опухоли. Во время роста опухоли, вновь пролиферирующие опухолевые клетки локализуются далеко от их сосудистого источника. Эта среда с низким содержанием кислорода стимулирует опухолевые клетки к секреции VEGF, который способствует образованию новых кровеносных сосудов для поддержания роста опухоли и инициирует пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток. Koondie и другие наблюдали, что при введении в клинически значимых анальгетических дозах, морфин ингибирует индуцированную гипоксией секрецию VEGF (фактора роста эндотелия сосудов) в кардиомиоцитах крыс и эндотелиальных клетках пупочной вены человека и, следовательно, ослабляет способность гипоксических опухолевых клеток индуцировать ангиогенез [4].

Морфин не только подавляет ангиогенез, но и способствует образованию новых кровеносных сосудов. Vimonte показал, что клинически значимые концентрации морфина стимулируют ангиогенез опухоли [2]. Singleton и Moss обнаружили, что морфин может трансактивировать рецептор VEGF и стимулировать ангиогенез. Трансактивация рецептора VEGF морфином может опосредоваться молекулами адгезии, такими как ICAM-1 (Inter-CellularAdhesionMolecule-1) [7]. Другой задействованный путь - это стимуляция сигнального пути MAPK через рецепторы, связанные с G-белком, и оксид азота (NO). Хроническая терапия морфином может повышать уровни синтазы оксида азота, NO и циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) в почках мышей. Аналогичным образом, 2 недели хронической терапии морфином стимулировали ЦОГ-2, простагландин

E2 и ангиогенез, что сопровождалось увеличением веса опухоли и метастазированием, а также снижением выживаемости. Таким образом, можно предположить, что морфин может активировать ЦОГ-2, увеличивать простагландин E2 и способствовать ангиогенезу [13].

### **Влияние морфина на инвазию опухоли и метастазирование**

Главная особенность раковых клеток заключается в их способности миграции и оседании в окружающие или отдаленные ткани. Большинство смертей в лечении рака является не рост первичной опухоли, а результат ее интенсивного распространения – метастазирование во вторичные участки.

Активация урокиназного активатора плазминогена и матриксных металлопротеиназ (ММП) является критическим этапом в распространении раковых клеток, на который непосредственно может оказывать свое влияние морфин [12].

Многофункциональная система активатора плазминогена урокиназного типа (uPA-система) включает сериновую протеазу – uPA или урокиназу; ее рецепторы – uPAR и два ингибитора – PAI-1 и PAI-2. uPA-система выполняет протеолитические и регуляторные функции в развитии физиологических и патологических процессов. Важный процесс в протеолитической функции – это активация предшественников ММП. ММП - семейство эндопептидаз, основной функцией которых является ремоделирование компонентов внеклеточного матрикса (ВКМ), что обуславливает миграцию раковых клеток через него, и является критическим этапом в их распространении. Среди различных ММП, участвующих в деградации ВКМ желатиназа А (ММП-2) и желатиназа В (ММП-9) играют основную роль в инвазии рака. Система-uPA отвечает и за важные регуляторные функции в процессах инвазии, метастазирования, апоптоза и роста клеток в нормальных и патологических условиях [1].

Роль морфина в миграции и инвазии раковых клеток неоднозначна. Он уменьшает миграцию и инвазию раковых клеток путем ингибирования ММП, а именно ММП-2 и ММП-9, кроме этого, морфин ослабляет молекулы адгезии эндотелиальных клеток, что в совокупности говорит о его способности угнетать процессы метастазирования.

Однако, существуют и противоречивые данные о влиянии морфина на метастазирование опухоли. В раковых клетках морфин стимулирует uPA-систему, которая активирует ММП, что ведет к деградации внеклеточного матрикса и усилению процессов метастазирования [11].

### **Влияние морфина на иммунную систему**

Как и все наркотические препараты, морфин может вызывать целый ряд нежелательных последствий, включая функционирование иммунной системы.

Морфин может влиять на возникновение и прогрессирование рака многими способами, в том числе опосредованно воздействуя на рост через иммунитет.

Эффект морфина заключается в его способности индуцировать иммунное подавление путем непосредственного регулирования адаптивных и врожденных

клеток, включая макрофаги, НК-клетки, В-клетки и Т-клетки. Хроническое лечение морфином приводит к снижению жизнеспособности клеток, пролиферативных реакций, функции Т-хелперов и популяций клеток CD4/CD8. Кроме того, было показано, что морфин значительно снижает продукцию ИЛ-2 и ингибирует функцию макрофагов и полиморфноядерных лейкоцитов через нервную иммунную цепь, тем самым регулируя функцию В-клеток. Данный механизм приводит к иммуносупрессии, что способствует прогрессии опухоли [8].

#### **Влияние морфина на воспаление**

Воспалительная реакция играет решающую роль на разных стадиях развития опухоли и в основном воздействует на опухоль двумя прямыми путями:

1. Регуляция противоопухолевого иммунитета.
2. Создание про-опухолевого микроокружения.

Исследования показали, что морфин может модулировать воспалительные цитокины для ингибирования воспаления. Кроме того, он может индуцировать активацию κ-опиоидного рецептора (KOR) для проявления его противовоспалительного ответа. Таким образом, морфин способен предотвращать воспаление, подавлять рост опухоли.

В отличие от своего ингибирующего действия на воспаление, морфин может также стимулировать дегрануляцию тучных клеток, способствуя высвобождению нейропептидного вещества Р, который усугубляет воспалительную реакцию, помогает опухоли уйти из-под иммунного надзора, что индуцирует привыкание и увеличивает частоту инфекции [5].

#### **Выводы:**

1. Исследования показывают, что морфин играет двойную роль в регуляции опухолей, включая его влияние на рост опухоли, ангиогенез, метастазирование, воспаление и иммунитет. Морфин играет роль в росте и метастазировании опухолей, модулируя апоптоз и передачу сигналов VEGF.

2. Основными факторами, ответственными за двойную роль морфина в опухолях, являются доза и концентрация морфина. В высоких концентрациях морфин подавляет рост опухолевых клеток, ангиогенез, инвазию и метастазирование. Однако низкие суточные дозы морфина стимулируют пролиферацию опухолевых клеток, ангиогенез и иммуносупрессию.

#### **Список литературы:**

1. Afsharimani B. Morphine and tumor growth and metastasis / B. Afsharimani, P. Cabot, M. Parat // Cancer and Metastasis Reviews. – 2011. – №.30. – P. 225–238.
2. Bimonte S. Morphine Promotes Tumor Angiogenesis and Increases Breast Cancer Progression / S. Bimonte, A. Barbieri, D. Rea, G. Palma // Biomed Res International. – 2015.
3. Gupta M. Morphine for the Treatment of Pain in Sickle Cell Disease / M. Gupta, L. Msambichaka, S.K. Ballas, K. Gupta // The Scientific World Journal. – 2015. – P. 1-10.

4. Koodie L. Morphine Suppresses Tumor Angiogenesis through a HIF-1 $\alpha$ /p38MAPK Pathway / L.Koodie, S. Ramakrishnan, S. Roy // Regular Articles. – 2010. – V.177. – №2. – P. 984-997.
5. Lei Y. Mitogen-activated protein kinase signal transduction in solid tumors / Y. Lei, W. Wang, J. Mei, C. Wang // Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. – 2014. – V.15. – № 20. – P. 8539-8548.
6. Lin X. Chronic high-dose morphine treatment promotes SH-SY5Y cell apoptosis via c-Jun N-terminal kinase-mediated activation of mitochondria-dependent pathway / X. Lin, Y. Wang, Q. Li, Y. Hou // The Febs Journal. – 2009. – V.276. – № 7. – P. 2022-2036.
7. Papachristos A. VEGF-A and ICAM-1 Gene Polymorphisms as Predictors of Clinical Outcome to First-Line Bevacizumab-Based Treatment in Metastatic Colorectal Cancer / A. Papachristos, P. Kemos, T. Katsila, E. Panoilia // International Journal of Molecular Science. – 2019. – V.20.
8. Roy S. Morphine Inhibits Transcriptional Activation of IL-2 in Mouse Thymocytes / S. Roy, R.B. Chapin, K.J. Cain, R.G. Charboneau // Cellular Immunology. – 2012. – V.179. – №.1. – P. 1-9.
9. Schauer N.J. Selective USP7 inhibition elicits cancer cell killing through a p53-dependent mechanism / N.J. Schauer, X. Liu, R.S. Magin, L.M. Doherty // Scientific Reports. – 2020. –V.10.
10. Vincent L. Mast cell activation contributes to sickle cell pathobiology and pain in mice / L. Vincent, D. Vang, J. Nguyen, M. Gupta // Plenary Paper. – 2013. – V.122. – № 11. – P. 1853–1862.
11. Xie N. Morphine alters the circulating proteolytic profile in mice: functional consequences on cellular migration and invasion / N. Xie, S. Khabbazi, Z.D. Nassar, K. Gregory // The Faseb Journal. – 2017. – V.31. – № 12. – P. 5208-5216.
12. Yamamoto K. Extracellular regulation of metalloproteinases / K. Yamamoto, G. Murphy, L. Troeberg // Matrix Biology. – 2015. – V.44-46. – P. 255-263.
13. Zheng Y. COX-2 mediates tumor-stromal prolactin signaling to initiate tumorigenesis / Y. Zheng, V. Comaills, R. Burr, G. Boulay // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2019. – V.116. – P. 5223-5232.

УДК 546.04

**Суслوнова А.П., Афанасьева Т.А.**  
**ВЛИЯНИЕ КИСЛОТ НА КОМПОНЕНТЫ ЗУБНОЙ ЭМАЛИ И**  
**КОСТНОЙ ТКАНИ**

МАОУ гимназия №9  
Кафедра фармации и химии  
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России  
Екатеринбург, Российская Федерация