

О ВЛИЯНИИ ПРЕПАРАТА “АМИТОЗИН” НА ПРОТИВООПУХОЛЕВУЮ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ И ИММУННУЮ СИСТЕМУ ОРГАНИЗМА

Гриневич Ю. А., Мартыненко С.В., Храновская Н. Н., Бендюг Г. Д.

Институт онкологии АМН Украины, г. Киев

Введение. Поиск эффективных средств, обладающих противоопухолевым действием, является одним из наиболее актуальных направлений в современной онкологии. Перспективными в этом отношении могут быть препараты растительного происхождения, обладающие низкой токсичностью, выраженными регуляторными свойствами и возможностью применения в течение длительного времени. В этом плане препарат “Амитозин”, который обладает определенным противоопухолевым и иммуномодулирующим действием, представляет интерес. Несмотря на то, что противоопухолевая эффективность “Амитозина” изучена на различных штаммах экспериментальных опухолей (саркома-37, лимфосаркома ЛИО-1, карцинома Герена, меланома Гардинг-Пасси), исследования, направленные на выяснение противометастатического действия препарата, отсутствуют.

Вместе с тем, для обоснования клинического применения противоопухолевых препаратов очень важна оценка не только их прямого действия на опухоль, но и влияния на процессы метастазирования, так как в клинической практике после хирургического удаления опухоли выживаемость больных зависит от формирования и роста метастатических узлов в различных органах и тканях.

Известно, что развитие опухолевого процесса сопровождается существенными нарушениями в системе иммунитета, которой принадлежит определяющая роль в формировании противоопухолевой резистентности организма. Поэтому использование препаратов, обладающих, наряду с противоопухолевым действием, способностью восстанавливать активность иммунных реакций организма-опухоленосителя, может приводить и к улучшению отдаленных результатов противоопухолевого лечения.

Исходя из этого, целью настоящего исследования явилось изучение на модели метастазирующей карциномы Льюис (КЛ) противоопухолевого и противометастатического действия препарата “Амитозин”, оценка его влияния на среднюю продолжительность жизни, а также на некоторые иммунологические показатели у этих животных с целью обоснования возможности его использования в схемах лечения больных.

Материал и методы. Экспериментальные исследования выполнены на 100 мышах линии С57В1/6, разводки вивария Института молекулярной биологии и генетики НАН Украины, возрастом 2,0 - 2,5 мес., массой 18-25 г. Для индукции КЛ опухолевые клетки в количестве $2,5 \times 10^5$ /мышь трансплантировали мышам в бедро внутримышечно в объеме 0,2 мл. Животные были разделены на следующие группы: контрольная - животные с КЛ, которые получали 0,2 мл дистиллированной воды и опытная - животные с опухолями, которые получали инъекции препарата “Амитозин” (100 мг/мышь, подкожно, через день, всего 10 инъекций). Противоопухолевое и противометастатическое действие препарата оценивали, сравнивая размеры первичного опухолевого узла, количество и объем метастазов. Вместе с противоопухолевым действием препарата изучали и его влияние на некоторые показатели системы иммунитета. Определяли эндокринную функцию тимуса, уровень сывороточного интерферона (ИФ), интенсивность иммунного ответа на иммунизацию, состояние естественной резистентности организма, адгезивные свойства макрофагов перитонеального экссудата и гематологические показатели. Результаты обрабатывали статистически с использованием t - критерия.

Результаты исследований. Влияние исследуемого препарата на развитие бластомного процесса зависит от схемы его применения. Так, введение препарата “Амитозин” (с 7-х суток после перевивки) не оказало существенного влияния на рост опухоли и среднюю продолжительность жизни животных-опухоленосителей, а введение его с 13-х суток - тормозило рост опухоли на 15-19-е сутки после перевивки на 36-39% и в меньшей

степени в дальнейшие сроки наблюдения, достигая минимальных значений (17%) на 44-е сутки наблюдения. Средняя продолжительность жизни этих животных в контрольной группе составила $(40,84 \pm 1,74)$ дней, а в опытной - $(44,18 \pm 2,85)$ дней. Введение препарата, начиная с 5-х суток после перевивки опухолевых клеток, не оказало существенного влияния на рост первичной опухоли, однако несколько снижало интенсивность метастазирования у животных опытной группы.

Как показали результаты наших исследований, развитие опухолевого процесса приводит к существенному нарушению эндокринной функции тимуса, что проявляется в снижении уровня ТСФ во все сроки исследований у животных контрольной группы по сравнению с интактными животными. Под влиянием препарата "Амитозин" уровень ТСФ в циркуляции значительно повышается на 25-е сутки после перевивки опухоли. Высокий уровень этого гормона у животных опытной группы сохранялся и на 33-и сутки развития опухолевого процесса, но наблюдалось некоторое его снижение по сравнению с предыдущим сроком исследований. Уровень ТСФ в опытной группе (как на 25-е, так и на 33-и сутки) даже превышал значения такового, регистрируемого у интактных животных.

При исследовании содержания сывороточного ИФ в контрольной и опытной группах установлено, что "Амитозин" является его индуктором. Так, через 2-е суток после последней инъекции препарата (что соответствовало 25-м суткам опухолевого роста) регистрировался достаточно высокий уровень ИФ в сыворотке крови животных опытной группы: титр ИФ в этот срок исследований равнялся 1:32 - 1:64, тогда как в контрольной группе он практически отсутствовал ($<1:2$). На 33-и сутки после перевивки уровень ИФ, хотя и снижался по сравнению с предыдущим сроком исследований (до значений 1:16), но оставался значительно выше такового в контрольной группе.

Развитие опухолевого процесса приводит к снижению количества антителобразующих клеток в селезенке животных с КЛ по сравнению с

интактными животными ($P < 0,05$). Введение препарата “Амитозин” способствовало некоторому повышению интенсивности антителообразования в селезенке (в 1,3 раза) на 25-е сутки после перевивки опухоли по сравнению с контрольной группой животных, однако эти различия не существенны.

У животных с опухолью существенно снижены адгезивные свойства перитонеальных макрофагов по сравнению с интактными животными как на 25-е, так и на 33-и сутки после перевивки. Введение мышам с КЛ препарата “Амитозин” не оказывало существенного влияния на адгезию макрофагов: этот показатель в опытной группе животных не отличался от такового контрольной как на 25-е, так и на 33-и сутки после перевивки.

Введение препарата “Амитозин” не оказывало существенного влияния на количество больших гранулярных лимфоцитов и моноцитов в периферической крови мышей с карциномой Льюис, однако предотвращало снижение количества лимфоцитов в процессе развития опухолевого процесса и сохраняло абсолютное количество нейтрофилов в пределах такового у интактных животных.

Выводы. Таким образом, в данных условиях постановки эксперимента и при использовании указанной модели экспериментальной опухоли препарат “Амитозин” не проявляет выраженного противоопухолевого и противометастатического действия, но обладает активностью в отношении повышения эндокринной функции тимуса и выработки интерферона. Это обосновывает целесообразность продолжения экспериментальных исследований, направленных на дальнейшее изучение противоопухолевого и противометастатического действия препарата “Амитозин” в других условиях постановки эксперимента, с одной стороны; с другой – полученные данные обосновывают целесообразность его использования в клинике с целью профилактики рецидивов и метастазов после проведения основного лечения.