

УДК 616.24-006.6-033.2:616-036.87:616-006-092.9

*Л.А. Лацерус¹, Н.М. Пинигина¹, А.М. Козлов², А.Ю. Барышников²***ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА АБИСИЛИН®
НА ПРОЦЕСС СПОНТАННОГО РЕЦИДИВИРОВАНИЯ
И МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ КАРЦИНОМЫ ЛЕГКОГО ЛЬЮИС МЫШЕЙ**¹ООО «Инитиум-Фарм», Москва²РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва**Контактная информация***Лацерус Людмила Анатольевна, кандидат медицинских наук, генеральный директор ООО «Инитиум-Фарм»***адрес:** 142000, Московская область, г. Домодедово, Каширское ш., д. 7, **тел.:** +7(499)-722-2357**e-mail:** initium-pharm@yandex.ru

Статья поступила: 24.11.2009, принята к печати 25.03.2010.

Резюме

На линейных мышах с перевиваемой карциномой легкого Льюис проведено изучение влияния препарата Абисилин®, содержащего в своем составе природный комплекс терпеноидов хвойных деревьев, на процесс спонтанного рецидивирования и метастазирования опухоли. Изучение активности Абисилина® в режиме адъювантной терапии (на фоне хирургического удаления первичной опухоли) выявило его способность ингибировать появление и развитие спонтанных рецидивов карциномы легкого Льюис. Наиболее эффективным оказалось применение препарата в дозе 60 и 100 мг/кг в течение 5 и 10 дней после хирургического удаления первичной опухоли. Применение препарата в дозе 120 мг/кг более эффективным было в предоперационном режиме. Послеоперационное применение Абисилина® на 45–46 % ингибировало процесс метастазирования карциномы легкого Льюис. Полученные экспериментальные данные свидетельствуют о возможности клинического изучения препарата Абисилин® как агента, способного повысить эффективность хирургического лечения злокачественных новообразований.

Ключевые слова: Абисилин®, спонтанные рецидивы экспериментальной опухоли, антирецидивная и антиметастатическая активность.

*L.A. Latseruz¹, N.M. Pinigina¹, A.M. Kozlov², A.Yu. Baryshnikov²***THE INFLUENCE OF ABISILIN®
ON SPONTANEOUS RECURRENCE
AND METASTASIS FORMATION IN MICE WITH LEWIS CARCINOMA**¹Initium-Pharm, LTD, Moscow²N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of RAMS, Moscow**Abstract**

We have studied the anticancer activity of Abisilin® in combination with Cisplatin in melanoma B-16, large intestine adenocarcinoma and mammary gland adenocarcinoma (Ca-755). Treatment of large intestine adenocarcinoma with Abisilin® for 16 days in combination with Cisplatin resulted in reduction of tumor for about 42–62 %. It is worth to note that monotherapy of both drugs was not effective. The combined treatment of Ca-755 tumor reveal an synergistic effect. On the other hand, combination of Abisilin® with Cisplatin has not possessed an advantage over Cisplatin as monotherapy in melanoma. The data obtained indicate that Abisilin® could be use in combination with Cisplatin in some tumors.

Key words: Abisilin®, Cisplatin, transplantable tumors, anticancer activity.

Введение

Лекарственный препарат Абисилин® (Абисил 20%-ный раствор в масле для перорального применения) содержит в своем составе природный комплекс терпеноидов, синтезируемый хвойными деревьями [7]. Субстанция препарата (Абисил – пихты сибирской терпены) и его лекарственная форма для местного и наружного применения, включенные в Государственный реестр лекарственных средств, проявляют антимикробные, противовоспалительные, ранозаживляющие, иммуномодулирующие и другие фармакологически значимые эффекты [1; 5].

В настоящее время препарат Абисил – 20%-ный раствор в масле, для местного и наружного употребления, применяется в клинической практике как антимикробное, противовоспалительное и ранозаживляющее средство. При использовании препарата в лечении гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей и кожи установлено, что это лекарственное средство

оказывает болеутоляющий эффект, губительно действует на патогенную грамположительную и грамотрицательную микрофлору (стафилококки, энтерококки, псевдомонады, эшерихии, протей и др.), приводит к быстрому завершению стадии воспаления и стимуляции процессов регенерации тканей [4]. Широкий спектр фармакологической активности препарата, по-видимому, связан с многокомпонентным набором терпеноидов, входящих в его состав. Известно, что среди природных соединений этого класса найдены вещества с выраженными противоопухолевыми свойствами, такие например, как таксаны, каротиноиды, токоферолы и другие [6]. Представляет интерес изучение возможности применения препарата Абисилин® как потенциального агента, способного повысить эффективность хирургического лечения злокачественных опухолей.

Цель настоящей работы – изучение влияния препарата Абисилин® на процесс спонтанного рецидивирования и метастазирования на модели экспериментальной опухоли – LLC.

Материалы и методы

В экспериментах использовали мышей линии C₅₇BL/6 и гибридов первого поколения BDF₁, массой тела 20–25 г. Мышей получали из отдела лабораторных животных РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН и содержали на обычном рационе питания. Все экспериментальные процедуры проводили в соответствии с международными правилами работы с животными.

Влияние препарата на процесс спонтанного рецидивирования опухолей оценивали в экспериментах на животных на фоне резекции первичного опухолевого узла, развившегося после подкожной трансплантации животным 1×10⁶ клеток LLC в сроки (на 7–10 день), не обеспечивающие достижения радикальности операции [3].

Препарат Абисилин® применяли перорально в виде масляного раствора в дозах 60; 100 или 120 мг/кг до, после или до и после хирургического удаления первичного опухолевого узла, в течение 5 или 10 дней. В качестве растворителя использовали подсолнечное масло.

Предварительно перед операцией из общего количества животных формировали контрольную и терапевтические группы с опухолями размером 1,0–1,5 см³. В контрольной группе и в группе животных, получавших лечение, было от 7 до 10 особей. Оценку противоопухолевой, антирецидивной и антиметастатической активности препарата Абисилин® проводили в соответствии с методическими рекомендациями, изложенными в «Руководстве по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» [2; 3].

Статистическую обработку полученных результатов проводили по критерию Стьюдента, различия считали достоверными при p<0,05.

Результаты и обсуждение

Полученные результаты экспериментальных исследований, характеризующие влияние Абисилина® на процесс спонтанного рецидивирования, а также влияние проведенной терапии на метастазирование карциномы легкого Льюис на фоне хирургического удаления первичных опухолей, представлены в табл. 1–3.

Таблица 1

Влияние Абисилина® на частоту и динамику спонтанного рецидивирования LLC у мышей BDF1

N	Воздействие	Дни введения	Доза, мг/кг	Сутки опыта		
				14	19	27
1	Контроль Масло + операция	3–12	0,1 мл/мышь	0/7	4/7	6/7
2	Абисилин® + операция	3–7	60	1/7	5/7	5/7
3	Абисилин® + операция	3–12	60	0/7	5/7	5/7
4	Операция + Абисилин®	8–12	60	0/7	3/7	3/7
5	Операция + Абисилин®	8–17	60	2/7	4/7	5/6
6	Абисилин® + операция	3–7	120	1/7	2/7	4/7
7	Абисилин® + операция	3–12	120	0/7	6/7	7/7
8	Операция + Абисилин®	8–12	120	2/7	4/7	6/7
9	Операция + Абисилин®	8–17	120	0/7	4/7	4/7

Первичная опухоль удалена на 7-е сутки. Абисилин® вводили per os

Как видно из табл. 1, влияние Абисилина® на процесс спонтанного рецидивирования LLC зависело от режима терапии.

В случае применения препарата в дозе 60 мг/кг в течение 5 дней наилучший эффект получен в режиме послеоперационной (адьювантной) терапии. К 27 суткам опыта рецидивы возникли у 3 из 7 мышей по сравнению с 6 из 7 в контрольной группе.

Применение препарата в предоперационном, а также комбинированном (пред- и послеоперационном) режимах было менее эффективным. В то же время, Абисилин® в дозе 120 мг/кг оказался наиболее эффективным в предоперационном режиме.

При умерщвлении этих животных на 35-е сутки опыта для оценки влияния проведенной терапии на процесс метастазирования карциномы Льюис получены данные, свидетельствующие о том, что Абисилин® в дозе 60 мг/кг также наиболее эффективен в режиме послеоперационной терапии (табл. 2). У животных, получавших Абисилин® в этом режиме (per os в дозе 60 мг/кг в течение 5 дней), отмечено торможение процесса метастазирования на 45 % (m_{cp} легких, пораженных Mts у леченных – 393,3 ± 160,0 мг по сравнению с 70,4 ± 237,3 мг у контрольных животных). Использование Абисилина® в дозе 120 мг/кг было менее эффективно во всех режимах.

Таблица 2

Влияние Абисилина® на спонтанное рецидивирование и метастазирование карциномы легкого Льюиса на фоне хирургического удаления первичной опухоли

N	Воздействие	Дни введения	Доза, мг/кг	п мышей с рецидивами	Забой животных на 35 сутки				Частота метастазирования*
					Рецидив		Легкие		
					Ср. масса, г	ТРО, %	Ср. масса, мг	ТРМ, %	
1	Контроль: масло + операция	3–12	0,1 мл/мышь	6/7	–	4,8±2,4	–	7/7[1++;6+++]	
2	Абисилин® + операция	3–7	60	5/7	+18	5,7±2,1	+25	7/7[1++;6+++]	
3	Абисилин® + операция	3–12	60	5/7	+25	471,7±167,8	34	6/6[1++;5+++]	
4	Операция® + Абисилин®	8–12	60	3/7	+20	393,3±160,0	45	7/7 [4++;3+++]	
5	Операция® + Абисилин®	8–17	60	5/7	+11	560,4±338,3	21	7/7[1+;1+++; 5+++]	
6	Абисилин® + операция	3–7	120	4/7	38	602,7±254,7	15	6/7[1-;2++;4+++]	
7	Абисилин® + операция	3–12	120	7/7	8	758,4±435,7	+7	7/7[1+;2++;4+++]	
8	Операция® + Абисилин®	8–12	120	6/7	+8	596,4±343,6	16	7/7[2++;5+++]	
9	Операция® + Абисилин®	8–17	120	4/7	+4	585,8±101,0	17	7/7[3++;4+++]	

Первичная опухоль удалена на 7-й день;

Абисилин® (или масло в контроле) вводили животным *per os*;

*субъективная оценка интенсивности метастазирования в условных единицах (от + до +++).

Таблица 3

Влияние сочетанного применения препарата Абисилин® и хирургического удаления подкожного опухолевого узла на метастазирование карциномы легкого Льюиса у мышей BDF₁

N	Воздействие	Дни введения препаратов	Доза, мг/кг	п мышей с рецидивом	Легкие*		Частота метастазирования
					Ср. масса, мг*	ТРМ, %*	
1	Контроль (хирургическое лечение)	–	–	5/7	532,4±418,7	–	7/7[1-;1+;1+++; 4+++]
2	Абисилин® + операция	2–6	100	3/7	323,5±267,2	39	7/7[2+;2+++]
3	Абисилин® + операция + Абисилин®	2–6, 11–15	100	4/7	515,0±263,5	3	5/6[1-; 1+; 3+++]
4	Операция + Абисилин®	11–15	100	3/7	287,0±43,3	46	5/6[1-;5+]
5	Операция + Абисилин® наружно (на шов)	11–15	100	3/7	687,9±273,4	+29**	6/7[1-; 1+; 5+++]

Первичную опухоль удалили на 10-е сутки;

Абисилин® вводили животным *per os*;

*результаты получены при забое животных на 40-е сутки опыта;

**стимуляция процесса.

В табл. 3 представлены результаты опыта по изучению эффективности сочетанного применения Абисилина® и хирургического лечения мышей с подкожно трансплантированной LLC.

В данном эксперименте первичные опухоли были удалены в более поздний срок – на 10-й день после трансплантации. Это привело к повышению уровня спонтанного рецидивирования опухолей животных в контрольной группе. На момент забоя животных на 40-е сутки после трансплантации опухолей рецидивы возникли у 5 из 7 мышей контрольной группы. Применение Абисилина® в дозе 100 мг/кг в соответствии с разными режимами (до операции; до и после операции; после операции) сопровождалось снижением частоты спонтанного рецидивирования опухолей. Более эффективным был режим послеоперационной терапии. Спонтанные рецидивы зарегистрированы только у 3 из 7 мышей, получавших лечение по данной схеме. Более того, у этих животных отмечено снижение интенсивности метастазирования на 46 %.

Литература

1. Государственный реестр лекарственных средств. – М., 2004. – Т. 1. – С. 93.
2. Зуева Е.П., Козлов А.М., Герасимова Г.К. и др. Методические указания по доклиническому изучению средств, обладающих способностью ингибировать процесс метастазирования и повышать эффективность цитостатической терапии опухолей. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Под ред. Хабриева Р.У. – М.: Медицина, 2005. – С. 674–82.
3. Козлов А.М., Перетолчина Н.М., Киселев С.М. и др. Методические рекомендации по доклиническому изучению средств, способных ингибировать рецидивирование злокачественных опухолей. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Под ред. Хабриева Р.У. – М.: Медицина, 2005. – С. 669–74.
4. Лацерус Л.А., Носков А.П., Пинигина Н.М. Биологическая активность и клиническая эффективность нового фитопрепарата «Абисил-1» //Современные проблемы педиатрии и детской хирургии: Материалы Сибирско-Американской научно-практической конференции. 7-8 октября 1998 г. – Иркутск: Изд-во Иркут. Ун-та, 1998. – С. 233–8.
5. Пинигина Н.М., Лацерус Л.А., Брайн Э.В. и др. Средство «Абисил-1», обладающее противовоспалительной, антибактериальной и ранозаживляющей активностью. Патент РФ №2054945 от 27.02.1996.
6. Трещалина Е.М. Противоопухолевая активность веществ природного происхождения. – М.: Практическая медицина, 2005. – 272 с.
7. PCT/RU2008/000147. Pub.No.: WO/2009/113902, 17.09.2009. Pinigina N.M., Latserus L.A., Baryshnikov F.U. et. al. Antitumoral terpenoid pharmaceutical composition “Abisilin” exhibiting angiogenesis-inhibiting action.

Заключение

Применение препарата Абисилин® в режиме адьювантной терапии (на фоне хирургического удаления первичной опухоли) выявило его способность ингибировать появление и развитие спонтанных рецидивов карциномы легкого Льюис.

Наиболее эффективным оказалось применение препарата в дозе 60 и 100 мг/кг в течение 5–10 дней после хирургического удаления первичной опухоли. Применение Абисилина® в дозе 120 мг/кг более эффективным было в предоперационном режиме.

Послеоперационное применение Абисилина® также на 45–46 % ингибировало процесс метастазирования карциномы легкого Льюис.

В результате проведенного исследования получены данные, свидетельствующие о возможности клинического изучения препарата Абисилин® как агента, способного повысить эффективность хирургического лечения злокачественных новообразований.

Издание 2-е, переработанное и дополненное

ЭНЦИКЛОПЕДИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ



Готовится к печати
Издательская группа РОНЦ