

УДК 615.277.3:616.831-006.484-092.9.259

Изучение противоопухолевой активности препаратов украин и цисплатин в эксперименте на модели перевивной глиомы мозга (штамм 101.8)

Семенова В.М., Лисяный Н.И., Читаева Г.Е., Ключникова А.И.,
Лисяный А.Н., Бельская Л.Н., Шевчук О.В.

Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова АМН Украины, г. Киев

На модели экспериментальной злокачественной глиомы мозга крыс (штамм 101.8) изучена эффективность противоопухолевого препарата растительного происхождения украин по сравнению с таковой цисплатина. При применении у крыс с глиомой украин и цисплатина отмечено достоверное (на 33–37,5%) увеличение продолжительности жизни животных по сравнению с таковой в контроле. В ткани глиомы мозга обнаружены признаки цитодеструктивного и цитостатического действия тестируемых препаратов, более выраженные при использовании цисплатина.

Ключевые слова: злокачественная глиома, противоопухолевая активность, украин, цисплатин.

Одним из путей повышения эффективности комбинированного лечения злокачественных глиом головного мозга является поиск противоопухолевых препаратов растительного и микробного происхождения, использующихся в общей онкологии с положительным лечебным эффектом благодаря их способности избирательно замедлять рост клеток опухоли.

Из таких препаратов в последнее время особое внимание уделяют оригинальному растительному препарату украину, действующим началом которого является соединение алкалоидов чистотела большого с тиофосфорной кислотой. препараты чистотела давно применяют в народной медицине для лечения различных опухолей, а его алкалоиды являются основой для получения различных фармакологических средств противоопухолевого и модифицирующего действия [16, 18].

Эффективность украин как противоопухолевого препарата установлена на 60 культурах 8 различных злокачественных опухолей, тестируемых в США. Наряду с противоопухолевым действием украин обладает иммуностимулирующей активностью в отношении Т-клеточного звена иммунитета. Показано антипролиферативное и цитотоксическое действие украин на клетки медуллобластом в суспензированных культурах [12]. В связи с этим представляется важным изучение противоопухолевой активности украин на модели перевивной злокачественной глиомы мозга крыс (штамм 101.8) по сравнению с таковой цисплатина, который широко применяют в онкологии, в том числе, в нейроонкологии. Препарат считают «золотым стандартом» современной химиотерапии, он включен во многие схемы антибластического лечения различных опухолей. Ответ клеток опухоли на цисплатин характеризуется широким спектром реакций, в частности, активацией разнообразных сигнальных биохимических каскадов в клетке, а также экспрессией ряда генов типа P53, gadd45, gadd153, p-21, c-jun. В эксперименте установлено, что цисплатин в концентрации 0,3, 0,6, 1,2 и 2,5 мкг/мл вызывает дозозависимое угнетение пролиферации и индуцирует апоптозную гибель клеток опухоли [17, 22].

Целью работы явилось сравнительное изучение противоопухолевой активности украин (препарата

растительного происхождения) и цисплатина в эксперименте на крысах с перевивной злокачественной глиомой мозга (штамм 101.8) на основании оценки продолжительности жизни животных в контроле и опыте, а также по данным анализа структурных изменений в ткани опухолей после применения этих препаратов.

Материалы и методы исследования. В качестве модели опухолевого роста использована перевивная злокачественная глиома мозга крыс (штамм 101.8), которая характеризуется одновременной малигнизацией астроцитарного, олигодендроглиального и эпендимарного компонентов, а также инфильтративным врастанием в окружающую ткань мозга, что является неотъемлемым признаком злокачественных опухолей. По своим гистобиологическим свойствам эта глиома близка к злокачественным глиомам мозга человека [20].

Опыты проведены на 30 крысах обоего пола массой тела 150–175 г разведения вивария института с учетом принципов Комитета по этике работы с экспериментальными животными. Крысы разделены на 3 группы (по 10 животных в каждой), перевивную глиому мозга моделировали путем пункционного внутримозгового введения в левую теменную область суспензии клеток (1×10^5) ткани опухоли (штамм 101.8, Институт морфологии человека РАН, Москва). Животным 1-й группы внутримышечно вводили 0,7 мкг цисплатина (производитель ПЛИВА-Лажема А.О., Брно, Чешская республика) в 0,5 мл изотонического раствора натрия хлорида на 5, 7-е и 10-е сутки после перевивки опухоли. Животным 2-й группы в те же сроки внутримышечно вводили украин (производитель Nowicky Pharma, A-1040 Wien, Osterreich) в дозе 0,5 мкг в объеме 0,2 мл. Крысам 3-й (контрольной) группы вводили 0,5 мл изотонического раствора натрия хлорида. Продолжительность и качество жизни крыс оценивали по появлению первых признаков заболевания (заторможенность, снижение двигательной активности или обездвиженность) и до гибели животных. Для морфологического исследования опухоли мозга агонирующих животных забивали методом декапитации, мозг с опухолью извлекали из полости черепа, фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. Из фиксированного мозга вырезали блоки с опухолью, заливали их в парафин. Парафиновые

срезы толщиной 5–7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, гематоксилином и пикрофуксином. Помимо стандартного морфологического исследования, в гистологических срезах контрольных и леченых опухолей проводили сравнительное морфометрическое изучение митотического режима (через 18 и 22 сут). Средний митотический индекс (МИ) подсчитывали в 20 случайных полях зрения в каждом препарате интактной и леченой опухоли. Анализировали разновидности патологических митозов, которые оценивали в соответствии с классификацией Алова И.А. [2, 7]. Изменения структуры леченой опухоли оценивали с учетом изменений плотности клеток, выраженности их полиморфизма, появления «лечебных гигантов», а также отмечали распространенность и тип некрозообразования. Статистическая обработка материалов морфометрии проведена с помощью метода вариационной статистики для малых выборок [21]. Данные оценки продолжительности жизни опытных и контрольных животных обрабатывали с помощью пакета программ Microsoft Excel.

Результаты и их обсуждение. При ежедневном наблюдении за животными в контрольной группе признаки роста опухоли регистрировали с 11-х суток, а гибель животных — с 13-х суток. Последнее животное погибло на 21-е сутки. Продолжительность жизни животных контрольной группы составила в среднем (16±1,7) сут. В группе животных, которым вводили цисплатин, их гибель регистрировали с 16-х суток, продолжительность жизни составила в среднем (20±3,1) сут. В группе животных, которым вводили украин, их гибель наблюдали с 15-х суток, продолжительность жизни в среднем составила (22±4,8) сут. Продолжительность жизни и сроки гибели контрольных и леченых крыс с глиомой 101.8 представлены на **рис. 1**.

Таким образом, применение у крыс с перивентрикулярной глиомой мозга украин и цисплатина способствовало достоверному увеличению средней продолжительности жизни животных по сравнению с таковой в контрольной группе ($P < 0,05$). В то же время при сопоставлении этого показателя в группах животных, у которых применяли украин и цисплатин, достоверные различия в продолжительности их жизни не выявлены.

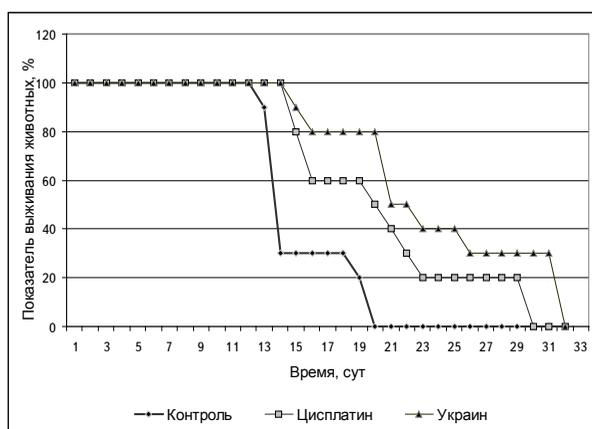


Рис. 1. Продолжительность жизни и показатель выживания крыс с глиомой 101.8 после применения препаратов украин и цисплатин.

При гистологическом исследовании в ткани интактной (контрольной) глиомы 101.8 преобладала плотноклеточная структура, плотность клетки от 1034 до 1261 в поле зрения, в среднем (1143±47) клеток. Реже в опухоли выявляли участки «сотоподобной» структуры, характерные для олигодендроглиомы, и рыхлоклеточные участки, имеющие структуру анапластической астроцитомы.

В большинстве клеток интактной глиомы ядра были средней величины, округлой или округло-овальной формы, с усиленным рисунком хроматина. Изредка выявляли одноядерные клетки с укрупненными ядрами неправильной формы, с большим постоянством — митозы, преимущественно в завершающейся стадии (**рис. 2 цветной вкладки**). Местами в опухоли видны небольшие скопления клеток с мелкими гиперхромными ядрами, очаги некробиотически-измененных клеток, а также небольшие участки коагуляционного некроза.

Число митозов в ткани интактной опухоли от 1–2 до 4–5 в поле зрения, в отдельных участках — 10–13 в поле зрения. Преобладали патологические формы митозов, преимущественно метафазы (палочковидные формы, митозы с рассеиванием и отставанием хромосом в ана- и телофазе, трехполюсные, многоцентрические и асимметричные митозы, «мосты»). В 12,9% наблюдений патологические метафазы представлены истонченными, нитевидными формами. Разнообразная патология митотического деления клеток опухоли является одним из механизмов прогрессирования клеточной анеуплоидии, свойственной процессу малигнизации, а изменения митотической активности в разных участках опухоли свидетельствуют о различной скорости ее пролиферации. В интактной опухоли МИ составлял в среднем (2,3±0,35), доля завершающихся стадий митоза — 19,6% всех митозов.

Ткань опухоли на большом протяжении относительно четко отграничена от окружающего вещества мозга, лишь местами наблюдали врастание отдельных комплексов клеток в ткань мозга, где отмечали признаки периваскулярного и периделлюлярного отека. Кровоснабжение опухоли обеспечивается сосудистой сетью капиллярного типа с признаками активации и гиперплазии эндотелия в части сосудов, что является характерным признаком злокачественной глиомы.

Через 18 сут применения украин в опухоли заметно увеличивались зоны некроза, в их окружности отмечено значительное разрежение ткани опухоли, в которой клетки обнаруживают округление цитоплазматических тел с редукцией отростков, а также признаки гомогенизации хроматина ядер и хроматолиза (**рис. 3 цветной вкладки**). Количественные показатели изменения клеточного состава в зонах между очагами некроза в леченой опухоли представлены в **таблице**.

Показатель плотности клеток в леченой опухоли снизился на 13,3% по сравнению с таковым в контроле, что сопровождалось увеличением (в 2 раза) количества атипичных многоядерных и одноядерных клеток с гиперхромными ядрами, из них 10,86% составили «лечебные гиганты», отсутствовавшие в опухоли до лечения.

Количество митозов после применения украин было достаточно высоким (от 2–3 до 7 в поле зрения).

Результаты морфометрического исследования влияния препаратов украин и цисплатин на рост перевивной злокачественной глиомы крыс (штамм 101.8)

Исследование	Плотность клеток (M±m)	МИ в 1 поле зрения (M±m)	Частота митозов в 20 полях зрения, %				К-митозов	Число атипичных многоядерных и гиперхромных клеток в 1 поле зрения (M±m)	Частота выявления лечебных гигантов в 20 полях зрения, %
			в стадии завершения	«палочковидных»	«нитевидных»				
					от «палочковидных»	от общего числа			
Контроль (интактная опухоль)	1143±47	2,3±0,35	19,6	48,1	12,9	6,2	—	1,35±0,25	—
Украин, через 18 сут	996±23,3*	3,15±0,44	15,8	55,6	22,1	12,7	3,2	2,7±1,22	10,86
Украин, через 22 сут	907±92,3*	2,75±0,29	7	47	45,4	21	4,21	2,33±0,33	12,5
Цисплатин, через 18 сут	799±58,9*	1,9±0,31	14,95	41	26	13,4	5,16	1,88±0,33	19,6
Цисплатин, через 22 сут	669±37,7*	1,4±0,26*	5,1	47,4	39,4	20,4	7,2	2,25±0,32*	20

Примечание. * — различия показателей достоверны по сравнению с таковыми в контроле (P<0,05–0,001).

Однако, несмотря на увеличение МИ в 1,4 раза по сравнению с таковым в интактной опухоли, в леченой глиоме уменьшилась доля завершающихся стадий митозов (до 15,8%), что сопровождалось появлением К-митозов (3,2%) и необратимым слипанием поврежденных хромосом. На фоне увеличения частоты выявления «палочковидных» митозов (55,6%), в 1,7 раза увеличилась доля «нитевидных» митозов (12,7%), а также многополюсных и асимметричных митозов с расщеплением хромосом.

Таким образом, через 18 сут лечения с применением украин в перевивной глиоме обнаружены признаки как деструктивного, так и цитостатического действия препарата на опухоль, что проявлялось усилением некрозообразования и усугублением патологии в митотической популяции клеток опухоли.

На 22-е сутки применения украин в ткани глиомы крыс прослеживалось увеличение площади очагов некробиоза и некроза, присоединение геморрагического компонента (рис. 4 цветной вкладки). Местами участки деструкции сливались в обширные поля, появлялись признаки расплавления, не свойственные интактной глиоме. На фоне заметного разрежения паренхимы опухоли обнаружено большое количество клеток с хроматолизом ядер и гидропической дистрофией цитоплазмы (рис. 5 цветной вкладки). В таких участках отмечено дальнейшее уменьшение (на 21%) плотности клеток по сравнению с таковой в интактной опухоли, что сопровождалось увеличением частоты выявления «лечебных гигантов» (рис. 6 цветной вкладки).

При оценке митотической активности в этот срок обнаружено ее снижение на 18,5% по сравнению с таковой в предыдущий срок наблюдения. При МИ в среднем 2,75±0,29 в опухоли в 2 раза увеличилась частота обнаружения митозов «нитевидной» структуры (45,4%), а также К-митозов (4,21%) и «лечебных гигантов» (12,5%).

Таким образом, применение украин у крыс с перевивной глиомой мозга индуцирует цитодеструктивные изменения с геморрагическим ком-

понентом в паренхиме опухоли, прогрессирующие в динамике наблюдения. Цитостатический эффект украин обуславливает волнообразные изменения митотической активности: на 18-е сутки. МИ увеличивается, имитируя стимуляцию роста опухоли, через 22 сут — снижался. Однако при углубленном анализе митотической популяции установлено, что увеличение МИ под влиянием украин обусловлено накоплением заблокированных К-митозов, индуцированных повреждением хромосомного аппарата, а увеличение доли «нитевидных» митозов может отражать утрату хромосомного материала при делении клеток опухоли. Лечебный патоморфоз обуславливает уменьшение жизнеспособности массы опухоли (девитализацию), ингибирование ее пролиферации за счет увеличения частоты хромосомных аберраций и частичной блокады митотического цикла. Это подтверждается прогрессивным уменьшением доли завершающихся митозов (с 19,6% — в контроле до 15,8 и 7% соответственно на 18-е и 22-е сутки после применения украин), а также увеличением содержания «лечебных гигантов».

По данным морфологического исследования экспериментальной глиомы 101.8 после применения **цисплатина** также обнаружены признаки как цитостатического, так и цитодеструктивного эффекта, которые были более выражены, чем при использовании украин. Это проявлялось большей распространенностью в опухоли очагов коагуляционного и колликвационного некроза, наличием кровоизлияний, как свежих, так и старых (рис. 7 цветной вкладки). В сохранившихся между очагами некроза зонах леченой опухоли заметно увеличилось количество атипичных многоядерных и одноядерных клеток, а также «лечебных гигантов», которых было в 1,8 раза больше, чем после применения украин в этот срок наблюдения (рис. 8 цветной вкладки).

Так, через 18 сут, после применения цисплатина плотность клеток в глиоме уменьшилась на 31% по сравнению с таковой в контроле и на 21% — по сравнению с таковой в опухоли, леченой с применением

украина. Плотность клеток составила в среднем $(799 \pm 58,9)$ клеток на фоне более выраженного их анизоморфизма, чем после использования украин.

Наряду с этим, воздействие цисплатина в этот срок наблюдения индуцировало снижение митотической активности опухоли на 17,4% по сравнению с таковой в контроле, уменьшение доли митозов в стадии завершения (14,95%) и увеличение (в 1,6 раза) частоты выявления К-митозов, что превышало этот показатель после применения украин.

На 22-е сутки лечения животных с применением цисплатина в глиоме признаки как цитостатического, так и цитодеструктивного эффекта более выражены. Плотность клеток по сравнению с таковой в контроле уменьшилась на 42%, по сравнению с таковой в опухоли, леченной с применением украин на 21%. Наряду с этим в 1,6 раза увеличилась атипия клеток за счет «лечебных гигантов» по сравнению с таковой в аналогичный срок лечения с применением украин, что сопровождалось увеличением очагов некроза с геморрагическим компонентом. При этом зона деструкции нередко занимала почти 50% площади препаратов, а в сохранившихся участках опухоли видны клетки опухоли с признаками необратимого повреждения (клетки-«тени», «голые» ядра, осколки ядер, апоптотные клетки).

При оценке митотической активности опухоли через 22 сут применения цисплатина обнаружено значительное снижение МИ — до $1,4 \pm 0,26$ уменьшение частоты выявления завершённых стадий митоза (до 5,1%) по сравнению с таковой в контроле и после применения украин (соответственно в 3,8 и 1,37 раза). Среди митозов преобладали «палочковидные» формы с увеличением до 39,4% разрушающихся хромосомных пластинок. При этом доля К-митозов в 1,7 раза превышала этот показатель после применения украин в течение 22 сут.

При сравнительном анализе структуры злокачественной глиомы мозга крыс, которым вводили украин и цисплатин, установлено, что оба препарата индуцируют цитодеструктивные изменения в ткани опухоли, сопровождающиеся признаками цитостатического действия, ингибирующего ее рост. Однако цитодеструктивный эффект более выражен при применении цисплатина, что и проявилось формированием более обширных участков деструкции, нередко занимавших до 50% площади препаратов, уменьшением плотности и клеток разрежением паренхимы опухоли. В сохранившихся участках глиомы цитостатический эффект исследованных препаратов характеризовался образованием «лечебных гигантов» и заблокированных в метафазе К-митозов на фоне общего снижения МИ. Важно подчеркнуть, что украин и цисплатин усиливают повреждение хромосомного аппарата в делящихся клетках глиомы.

При оценке противоопухолевой активности исследованных препаратов, помимо констатации изменений общей структуры леченой глиомы 101.8, существенное значение имела сравнительная количественная характеристика ее митотической активности в динамике лечения животных. МИ является классическим критерием оценки пролиферативного потенциала опухолей, поскольку митоз, как правило, завершается образованием дочерних клеток, а популяцию делящихся клеток опухоли считают

наиболее агрессивной, определяющей скорость роста и инвазию новообразования. Митотическая активность отражает интенсивность репродукции клеток опухоли и степень злокачественности опухолей, ее широко используют в качестве информативного количественного показателя скорости роста опухолей различного гистогенеза после проведения антибластической химиолучевой терапии [4–6, 8, 9, 11, 13].

Уровень митотической активности имеет существенное значение и при оценке степени анаплазии опухолей мозга человека. В диагностике злокачественной трансформации астроцитарных глиом головного мозга обнаружение даже единичных митозов представляет несомненную важность для их разделения на доброкачественные и анапластические [10, 15]. В настоящее время оценку митотической активности опухолей человека и животных в эксперименте постоянно применяют в схемах тестирования различных противоопухолевых препаратов *in vivo* и *in vitro* [1, 3, 19].

При воздействии украин и цисплатина на перивентрикулярную глиому мозга 101.8, помимо изменений в митотическом режиме после лечения животных, наблюдали появление в опухоли «лечебных гигантов», которые образуются вследствие вмешательства противоопухолевых агентов в клеточный цикл (синтез ДНК) и рассматриваются как один из объективных цитологических показателей чувствительности пролиферирующей фракции клеток опухолей к антибластической терапии [14, 23–25]. Проявлением цитостатического эффекта цисплатина и украин является также увеличение в леченых опухолях частоты К-митозов, возникающих вследствие тяжелых необратимых повреждений хромосом в метафазе и блокады деления этих клеток.

Таким образом, гистоморфометрическая оценка структурных сдвигов в леченых с применением цисплатина и украин глиом мозга крыс (штамм 101.8) позволяет количественно в сравнительном аспекте подтвердить противоопухолевую активность каждого из тестируемых препаратов на данной модели в динамике наблюдения. Важно подчеркнуть, что украин, полученный из растительного сырья (чистотела), обуславливает менее выраженные проявления лечебного патоморфоза по сравнению с эффектом цисплатина — классического противоопухолевого химиопрепарата, который считают «золотым стандартом» современной антибластической химиотерапии и включают во многие схемы лечения опухолей. Несмотря на это, оба препарата обеспечивают почти одинаковое увеличение продолжительности жизни животных по сравнению с таковой в контроле. Так, после трехкратного внутримышечного введения украин продолжительность жизни крыс с перивентрикулярной глиомой мозга составила в среднем $(22,1 \pm 4,8)$ сут, после введения цисплатина — $(20,1 \pm 3,1)$ сут, в контроле — $(16 \pm 1,7)$ сут. Таким образом, применение у животных каждого из этих препаратов обеспечивает достоверное увеличение продолжительности их жизни на 6–8 сут, т.е. на 33–37,5%.

Полученные нами данные согласуются с результатами других исследователей, также изучавших действие алкалоидов чистотела и цисплатина [18] и установивших противоопухолевое действие украин, который применяли самостоятельно или в сочетании,

как при карциноме Герена (эпителиальная опухоль), так и саркоме-45 (соединительнотканная опухоль). В этих экспериментах противоопухолевый эффект изучали по изменению объема опухоли и продолжительности жизни животных. Противоопухолевое действие алкалоидов чистотела усиливалось при локальной гипертермии. Это позволяет надеяться на эффективное применение препаратов на основе чистотела в клинической практике как самостоятельно, так и в сочетании с химиопрепаратами и другими методами комбинированного лечения опухолей.

Проведенные нами исследования свидетельствуют о перспективности применения украинина в клинической нейроонкологии.

Выводы

1. Результаты лечения крыс с перевивной злокачественной глиомой мозга (штамм 101.8) с применением украинина и цисплатина свидетельствуют о достоверном увеличении (на 33–37,5%) продолжительности жизни животных по сравнению с таковой в контроле.

2. Применение украинина и цисплатина индуцирует в ткани глиомы морфологические признаки цитодеструктивного и цитостатического эффекта препаратов.

3. По показателям лечебного патоморфоза противоопухолевый эффект украинина характеризуется несколько менее выраженным цитодеструктивным и цитостатическим действием на ткань экспериментальной глиомы по сравнению с таковым цисплатина, хотя при сопоставлении продолжительности жизни животных, которым вводили тот и другой препарат, достоверные различия этого показателя не выявлены.

4. Общими признаками тканевой реакции злокачественной глиомы 101.8 на действие обоих препаратов является формирование очагов коагуляционного и колликвационного некроза с геморагическим компонентом, уменьшение плотности клеток и митотической активности, накопление К-митозов и «лечебных гигантов». Украинин, в отличие от цисплатина, действует, в первую очередь, на митотическую популяцию клеток опухоли с накоплением К-митозов, патологических митозов и атипичных клеток.

5. Полученные результаты изучения особенностей действия украинина и цисплатина на рост глиомы 101.8 крыс свидетельствуют, что для объективного представления о характере противоопухолевого действия этих и других препаратов необходимо использование нескольких методов оценки их эффективности, а именно: оценка средней продолжительности жизни животных, а также углубленный анализ признаков лечебного патоморфоза, индуцированного действием тестированных препаратов.

Список литературы

- Абдувалиев А.А., Гильдиева М.С., Татарский В.П., Муратходжаев Н.К. Морфологические изменения в экспериментальной меланоме В-16 при воздействии конъюгата поливинилпирролидона с металлорганическим комплексом ацетилацетоната меди с мелфаланом // *Вопр. онкологии.* — 2005. — Т.51, №2. — С.223–226.
- Алов А.И. Цитофизиология и патология митоза. — М.: Медицина, 1972. — 264 с.
- Бочарова О.А., Лыженкова М.А., Мезенцева В.М. и др. Фитоадаптоген для профилактической онкологии: иммунобиологические критерии состава // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* — 2003. — Т.136, №12. — С.670–673.
- Васильева Е.В., Белянин В.Л. Особенности митотического режима серозной аденокарциномы тела матки // *Вопр. онкологии.* — 2005. — Т.51, №2. — С.206–210.
- Галахин К.А., Югринов О.Г. Курик Е.Г. и др. Химиотерапевтический патоморфоз злокачественных опухолей // *Укр. хіміотер. журн.* — 2000. — №4(8). — С.8–12.
- Извекова О.В., Берщанская А.М., Фирсов Е.В., Паншин Г.А. Лучевой патоморфоз при однократном крупнофракционном предоперационном облучении рака прямой кишки (электронно-микроскопическое исследование) // *Арх. патологии.* — 1997. — Т.59, №1. — С.37–41.
- Казанцева И.А. Патология митоза в опухолях человека. — Новосибирск: Наука. Сиботд-ние. — 1981. — 144 с.
- Казанцева И.А., Линнель Ф., Ранк Ф. Митотический режим гистологических вариантов инфильтрирующего протокового рака молочной железы // *Арх. патологии.* — 1994. — Вып.4. — С.14–17.
- Коган Е., Демура С., Пальцев М. Патология митоза и апоптоза при опухолевом росте // *Врач.* — 2001. — №9. — С.35–37.
- Коршунов А.Г., Сычева Р.В. Анализ взаимосвязей между пролиферативной активностью доброкачественных и анапластических астроцитом больших полушарий головного мозга и особенностями их гистоструктуры // *Вопр. нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.* — 1997. — №1. — С.30–34.
- Краевский Н.А., Казанцева И.А., Ольховская И.Г., Пробатова Н.А. Исследование патологии митоза в клинической онкоморфологии // *Арх. патологии.* — 1984. — №11. — С.16–22.
- Лисяный Н.И., Примушко Л.И. Изучение цитотоксического действия иммуномодуляторов на клетки медуллобластом // *Матеріали ХІ з'їзду онкологів України.* — К., 2006. — С.30.
- Лушников Е.Ф. Лечебный патоморфоз опухолей. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека: руководство. — М.: Медицина, 1993. — Т.1. — 157 с.
- Макрецов Н.А., Перевоицков А.Г., Богатырев В.Н. и др. Терапевтический патоморфоз опухоли Юинга // *Арх. патологии.* — 1997. — Т.59, №4. — С.29–31.
- Мацко Д.Е., Коршунов А.Г. Атлас опухолей центральной нервной системы (гистологическое строение). — СПб: Изд. РНХИ им. проф. А.Л. Поленова, 1998. — 200 с.
- Машковский М.Д. Лекарственные средства: в 2 т. — М.: ООО Изд-во Новая Волна, 2000. — Т.2. — 608 с.
- Олійниченко П.І., Булкина З.П., Синиборова Т.І. Справочник по полихимиотерапии опухолей. — К.: Здоровья, 2000. — 301 с.
- Потопальська Ю.А., Осинський С.П., Сусак Я.М. Протипухлинний та модифікуючий ефекти препарату з алкілованих тіофосфамідом алкалоїдів чистотілу великого (експериментальне дослідження) // *Онкологія.* — 2007. — Т.9, №3. — С.219–221.
- Хавинсон В.Х., Южаков В.В., Кветной И.М., Малинин В.В. Влияние эпиталона на кинетику роста и функциональную морфологию саркомы М-1 // *Вопр. онкологии.* — 2001. — Т.47, №4. — С.461–466.
- Халанский А.С., Кондакова Л.И., Авцын А.П. Новые перевиваемые глиомы головного мозга крыс // *Вопр. нейрохирургии.* — 1995. — С.23–25.
- Шевченко И.Т., Богатов О.П., Хрипта Ф.П. Элементы вариационной статистики для медиков. — К.: Здоровья, 1970. — 107 с.
- Шпорик Я.В., Ковальчук І.В., Белінський Б.Т. Довідник онколога. — Львів, 2002. — 108 с.
- Hoshino T., Wilson C., Rosenblum M., Barker M. Chemotherapeutic implication of growth fraction and cell cycle time in glioblastomas // *J. Neurosurg.* — 1975. — V.43, N2. — P.127–135.
- Schiffer D., Giordana M., Roletti P. et al. Pathology of human malignant gliomas after radiation and chemotherapy // *Acta neurosurg.* — 1980. — V.53. — P.205–216.
- Wilson C., Gutin P. New therapeutic approaches for brain tumors // *Cancer.* — 1984. — V.54, N11. — P.2702–2705.

**Вивчення протипухлинної активності
препаратів україн та цисплатин
в експерименті на моделі перевивної
гліоми мозку (штам 101.8)**

*Семенова В.М., Лісяний М.І., Читаєва Г.Є.,
Ключникова А.І., Лісяний О.М.,
Бельська Л.М., Шевчук О.В.*

На моделі експериментальної злоякісної гліоми мозку щурів (штам 101.8) вивчено ефективність протипухлинного препарату рослинного походження україн в порівнянні з такою цисплатину. При застосуванні у щурів з гліомою україн і цисплатину відзначено достовірне (на 33–37,5%) збільшення тривалості життя тварин у порівнянні з такою у контролі. У тканині гліоми мозку виявлені ознаки цитодеструктивного та цитостатичного впливу протестованих препаратів, більш виражені при застосуванні цисплатину.

**Study of antitumoral activity of ukrain
and cisplatin in the experiment
on the model of transplanted brain
glioma (stamm 101.8)**

*Semenova V.M., Lisyaniy N.I., Chitaeva G.E.,
Klyuchnikova A.I., Lisyaniy A.N.,
Behlskaya L.M., Shevchuk O.V.*

On the model of experimental malignant rats' brain glioma (stamm 101.8) efficiency of antitumoral medicine of plant origin ukrain was compared to cisplatin. At rats with glioma, treated with ukrain and cisplatin, the reliable increase of animals life-span on 33–37,5% compared with control index, was obtained. In brain glioma tissue signs of cytotoxic and cytostatic influence of medicines been tested, were observed, more expressed at cisplatin application.

Коментар

до статті Семенової В.М. та співавторів «Изучение противоопухолевой активности препаратов украин и цисплатин в эксперименте на модели перевивной глиомы мозга (штамм 101.8).

Наукова, теоретична і практична цінність представленої роботи безсумнівна. Вперше у науковій літературі наведені дані про протипухлинну ефективність препарату україн, що свідчить про перспективність його застосування у клінічній нейроонкології. Встановлений лікувальний патоморфоз на моделі експериментальної гліоми мозку (штам 101.8). Авторами вдало порівняний отриманий ефект при використанні україн з лікувальним ефектом цисплатину як одного з найбільш ефективних хіміопрепаратів, який сьогодні використовують в онкології, зокрема, в нейроонкології.

Проте, слід пам'ятати, що препарати платини мають досить несприятливий профіль побічних реакцій, насамперед, це стосується їх мієлотоксичності, нефро- та нейротоксичності. Вони погано проникають через гематоенцефалічний бар'єр за системного використання. Тому застосування препаратів платини, з одного боку, обмежене через їх токсичність, з іншого боку, в нейроонкології доцільне їх тільки місцеве використання. Застосування препаратів рослинного походження, позбавлених зазначених токсичних наслідків, лікувальний ефект яких подібний до таких препаратів платини, мають, безумовно, перспективний. Саме до таких препаратів належить україн.

Авторами доведено, що обидва препарати індукують цитодеструктивні зміни в тканині пухлини та інгібують ріст пухлин, що досліджувались. І хоча цитодеструктивний ефект більш виражений при застосуванні цисплатину, показники виживання тварин були практично однакові в обох досліджуваних групах, тобто, при використанні окремо україн і цисплатину. На відміну від цисплатину, україн як імуномодулятору притаманна імуностимулююча активність на рівні Т-клітинної ланки імунітету, він інтенсивно впливає на мітотичну активність популяції клітин пухлини, і зумовлює накопичення К-мітозів.

Отримані результати дозволяють сподіватися про можливість широкого впровадження в схеми комбінованого лікування і не тільки в експерименті, а й у клінічній практиці препаратів, синтезованих на основі чистотілу.

*О.Я.Главацький, доктор мед. наук,
старший науковий співробітник клініки нейроонкології
Інституту нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова АМН України*

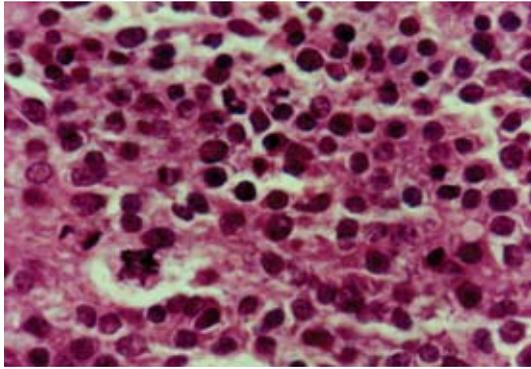


Рис. 2. Микрофото. Контроль. Плотноклеточная структура глиомы на 22-е сутки после перевивки. Пояснения в тексте. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 800$.

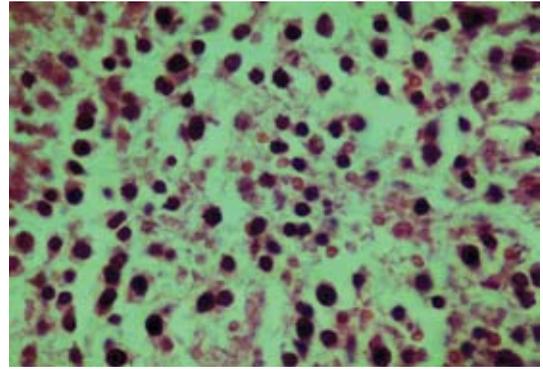


Рис. 3. Микрофото. Глиома на 18-е сутки применения украин. Пояснения в тексте. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 800$.

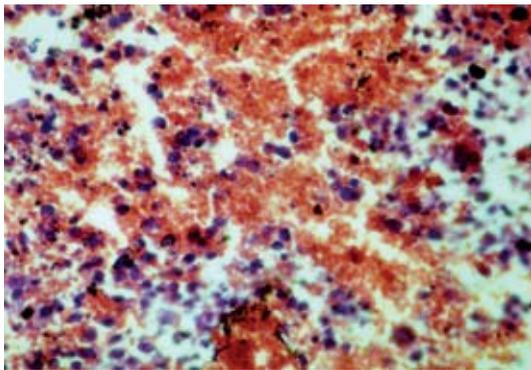


Рис. 4. Микрофото. Глиома на 22-е сутки применения украин. Участок геморрагического некроза. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$.

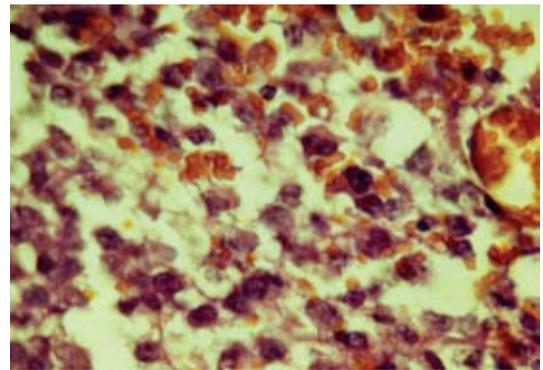


Рис. 5. Микрофото. Разрежение ткани опухоли, гидрическая дистрофия цитоплазмы клеток опухоли. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$.

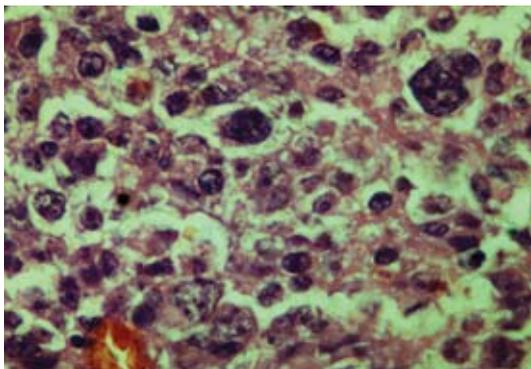


Рис. 6. Микрофото. «Лечебные гиганты» в ткани глиомы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 800$.

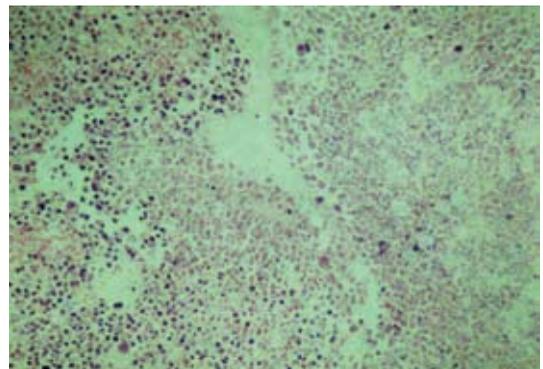


Рис. 7. Микрофото. Зона коагуляционного некроза в ткани глиомы после применения цисплатина в течение 18 сут. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$.

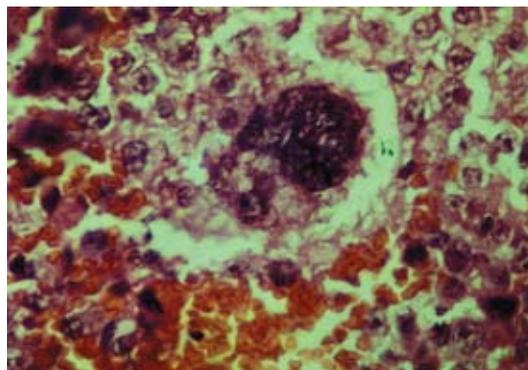


Рис. 8. Микрофото. Клетка опухоли — «лечебный гигант» в ткани глиомы после применения цисплатина. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 800$.