УДК 615–014.2.612.124.017.1

Дослідження протипухлинної дії імуномоделюючого препарату галавіт

Примушко Л.І., Семенова В.М., Лісяний О.М., Тормасова А.І., Стайно Л.П.

Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова АМН України, м. Київ

Досліджено цитотоксичну, антипроліферативну дію препарату галавіт на гліальні пухлини головного мозку in vitro. Галавіт, як і цисплатин, у 2–3 рази уповільнював проліферацію клітин гліобластоми і медулобластоми, в 1,5 разу — астроцитоми.

У щурів з експериментальною гліомою 101.8 після введення галавіту спостерігали збільшення тривалості життя, а також нейробіологічні зміни в пухлині.

Прогнозують використання галавіту для лікування гліом головного мозку.

Ключові слова: *медулобластоми, астроцитоми, гліобластоми, експеримент, галавіт.*

Актуальною проблемою сучасної онкології є пошук препаратів, здатних селективно пригнічувати ріст злоякісних пухлин, не спричиняючи побічних реакцій в організмі хворих. Одним з напрямків таких досліджень є пошук імуномоделюючих препаратів, які спрямовано активують певні ланки імунної системи, зокрема, протипухлинний імунітет. До таких препаратів належить відносно новий препарат галавіт — 5-аміно-1,2,3,4 тетрагідрофталазин-1,4 дієно натрієва сіль — ефективний імуностимулюючий засіб, який застосовують у загальній онкології та під час лікування різних інфекційно-запальних захворювань і ускладнень [2, 3, 5, 8, 12, 14, 16, 18].

Як лікувальний засіб галавіт дозволений до клінічного застосування з 1997 р. Активним компонентом препарату є похідний амінофталгідразину, який справляє спрямований вплив на функцію макрофагів та антигенпрезентуючих клітин [4, 8, 15]. Цей препарат має широкий діапазон дії, зумовлює зниження гіперфункції прозапальних цитокінів, а саме фактору некрозу пухлин-α (ФНП-α) та інтерлейкіну-1 (ІЛ-1), нормалізує рівень ІЛ-4, ІЛ-10, стимулює продукцію CD-3,4 та натуральних кілерів [10, 17].

Крім імунотропної активності, препарат гальмує ріст і метастазування карциноми Льюіса в експерименті [13], а також прогресування дисплазії та міоми матки у жінок репродуктивного віку [7], утворення фіброзних поліпів ендометрію у жінок [11], гіперплазію передміхурової залози [1]. Використання препарату на тлі хіміотерапії та променевої терапії сприяло покращанню якості життя та наслідків лікування раку грудної залози і легень [2, 6, 7].

З огляду на наведені дані, важливим є вивчення ефективності препарату галавіту при злоякісних пухлинах головного мозку, зокрема, визначення чутливості цих пухлин до галавіту in vitro, а також його прямої та опосередкованої дії на протипухлинні реакції та динаміку пухлинного процесу в організмі.

Метою роботи було вивчення дії препарату галавіт на первинні пухлини головного мозку людини в культурі клітин in vitro та структуру експериментальної гліоми у щурів (штам 101.8).

Матеріали і методи дослідження. Вплив галавіту на культуру клітин пухлин головного мозку досліджували у порівнянні з відомим протипухлинним препаратом цисплатином, який широко використовують в нейроонкології. Концентрацію препаратів підбирали в попередніх дослідженнях, вона становила для галавіту — 50 мкг/мл, для цисплатину — 100 мкг/мл. Ці мінімальні дози забезпечували стабільний цитотоксичний ефект.

Досліджували клітини з 38 пухлин головного мозку різної гістологічної будови, в тому числі в 16 спостереженнях — діагностовано гліобластому, в 12 — анапластичну астроцитому, в 10 — медулобластому.

З тканин пухлин, видалених під час операції, готували суспензію клітин. Для цього фрагменти біопсійного матеріалу подрібнювали ножицями до отримання однорідної суспензії, фільтрували крізь капронову сітку, натягнуту на лійку, відмивали, центрифугували з поживним середовищем RPMI. Клітинний осад ресуспензували у фіксованому об'ємі середовища. Життєздатність клітин пухлин у суспензії визначали в стандартному тесті з 1% розчином трипанового синього.

Клітини розводили до концентрації 2 млн. в 1 мл в середовищі RPMI з додаванням 0,1 % розчину гентаміцину і 5% інактивованої телячої сироватки.

Тестування цитотоксичної/цитостатичної дії препаратів на клітини пухлин здійснювали після інкубації протягом 1 доби клітин з препаратами в термостаті при температурі (37±1)°С. Клітини висаджували в планшети в об'ємі 100 мкл (по 250 000 в 1 мл в лунку) і інкубували протягом 2 год. Після їх адаптації додавали досліджувані препарати в різній концентрації (у 100 мкл поживного середовища). Цитотоксичну дію препаратів визначали шляхом фарбування 1% розчином трипанового синього. Індекс цитотоксичності (ІЦ) обчислювали за формулою [9]:

$$ІЦ = Кб - Кп/Кб \times 100,$$

де Кб — кількість клітин без препарату; Кп — кількість живих клітин з препаратом.

Цитотоксичність препаратів щодо клітин пухлин визначали також з використанням МТТ-колориметричного методу [16], основаного на здатності мітохондріальних ферментів живих клітин відновлювати МТТ — бромід 3-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-2,5-дифенілтетразоліум бромід до МТТ формазану. Тільки живі клітини здатні відновлювати жовтий МТТ-субстрат з утворенням темно-синього формазану. Кількість життєздатних клітин прямо пропорційна кількості відновленого формазану, що визначають фотометричним методом після розчинення в органічному розчиннику з зазначеною метою.

Суспензію клітин висаджували в планшети в об'ємі 0,1 мл і додавали досліджувані препарати в тих самих дозах. Клітини культивували протягом 24 год в термостаті при температурі (37±5)°С. Після інкубації додавали 0,02 мл розчину МТТ.

Розчин МТТ готували у фосфатному буфері (5мг/мл) і зберігали при температурі 4°С в темній посудині протягом 2 тиж.

Клітини інкубували з МТТ при температурі (37±5)°С протягом 3 год. Потім після центрифугування протягом 15 хв видаляли супернатант з лунок і заповнювали їх 0,15 мл диметилсульфоксиду, струшували і визначали оптичну щільність за допомогою вертикального фотометра, використовуючи тест-фільтр 550 нм [16]. У тварин з перевивною гліомою (штам 101.8) вивчали дію галавіту шляхом внутрішньом'язових ін'єкцій препарату (по 0,1 мл — 100 мг) на 5, 7-му і 9-ту добу після перевивання пухлини. Головний мозок загиблих тварин вилучали з порожнини черепа, фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну. Блоки тканини мозку з пухлиною заливали у целоїдин-парафін з подальшим оброблянням за загальноприйнятими гістологічними методами.

Статистичну обробку результатів досліджень проводили за програмою Statistica для ПК, визначали (M±m) та коефіцієнт достовірності (P).

Результати та їх обговорення. За результатами культивування клітин пухлин різного гістогенезу в культурі in vitro встановлено, що протягом 24 год кількість життєздатних клітин в контрольних спостереженнях становила від (9,9±2,2) до (11,5±3,4)×10^6 клітин у зразку (***табл. 1***), що свідчило про їх ефективну адаптацію до умов та практично у 4 рази збільшення їх кількості внаслідок проліферації. Додаючи до культури клітин галавіт чи цисплатин, вдалося досягти значного гальмування росту клітин в суспензійній культурі. Так, галавіт і цисплатин практично однаково гальмували ріст клітин гліобластоми: лише 25–29% клітин цих пухлин виживали через 24 год в порівнянні з контрольними зразками. Слід відзначити, що клітини гліобластоми були більш чутливі до дії галавіту, ніж цисплатину, хоча суттєвої різниці кількості живих клітин гліобластоми не спостерігали (P>0,05). В той же час в культурі клітин астроцитоми II–III ступеня анаплазії вплив цисплатину та галавіту був значно менш ефективним: проліферація цих пухлин зменшувалася лише у 2–2,2 разу. Так, при дії цисплатину частка живих клітин становила 40,8% від контролю, при дії галавіту — 59,1%. Тобто, різниця становила майже 20%, цисплатин був вірогідно (P<0,05) ефективнішим in vitro, ніж галавіт, щодо гальмування проліферації клітин в культурі.

Аналізуючи вплив препаратів на клітини медулобластоми, ми встановили, що обидва препарати значно (у 3–4 рази) гальмували ріст живих клітин в культурі in vitro. Так, при дії цисплатину вижили 25,9% клітин, галавіту — 34%, хоча вірогідної різниці між цими показниками не було. Таким чином, галавіт в культурі клітин спричиняє гальмування проліферації клітин пухлин подібно цисплатину. Інтенсивність гальмування росту клітин в культурі залежить від гістологічної будови і ступеня анаплазії пухлини, зокрема, найбільш виражений вплив цих препаратів на клітини гліобластоми, дещо менший — медулобластоми, найменший — астроцитоми II–III ступеня анаплазії. Необхідно відзначити, що, по-перше, галавіт лише на клітини астроцитоми діяв вірогідно слабше за цисплатин; по-друге, ані галавіт, ні цисплатин не стимулювали ріст пухлини, хоча існує застереження, що деякі модулятори стимулюють проліферацію пухлин так само, як проліферацію лімфоцитів.

Отримані дані про гальмування приросту клітин пухлин в культурі in vitro співпадають з визначенням прямої цитотоксичної активності досліджуваних препаратів на ці клітини (***табл. 2***).

Так, цисплатин і галавіт виявили високу цитотоксичну активність щодо клітин гліобластоми. ІЦ, визначений цитологічним методом за забарвленням клітин трипановим синім, для галавіту становив (41,4±8,6)%, для цисплатину — (28,3±11,5)%. Ці дані

Таблиця 1. **Вміст живих клітин в культурі пухлин різного генезу при інкубації з галавітом та цисплатином протягом 24 год (M±m)**

Показник	Гліобластома		Анапластична астроцитома		Медулобластома	
	абсолютна кількість клітин, ×10^6	% клітин, що вижили	абсолютна кількість клітин, ×10^6	% клітин, що вижили	абсолютна кількість клітин, ×10^6	% клітин, що вижили
Цисплатин	2,9±1,4	29,3	4,7±1,4*	40,8	2,3±0,6	25,9
Галавіт	2,5±1,3	25,3	6,6±1,1Δ	59,1	3,8±1,2	34,1
Контроль	9,9±2,2	100,0	11,5±3,4	100,0	10,9±2,3	100

Примітка. Різниця показників вірогідна у порівнянні з такими за: * — інших видів пухлин; Δ —дії цисплатину (P<0,05).

Таблиця 2. **Усереднені показники цитотоксичної активності галавіту та цисплатину в культурі клітин гліальних пухлин головного мозку (M±m)**

Показник	Гліобластома		Анапластична астроцитома		Медулобластома	
	галавіт, 50 мкг/мл	цисплатин, 100 мкг/мл	галавіт, 50 мкг/мл	цисплатин, 100 мкг/мл	галавіт, 50 мкг/мл	цисплатин, 100 мкг/мл
ІЦ	41,4±8,6	28,3±11,5	37,9±12,1	42,5±13,9	39,6±10,5	45,4±5,8
ММТ тест, %	37,8±16,5	52,9±10,2	35,9±9,0*	8,5±4,2*	16,7±15,2	32,0±15,4

Примітка. * — різниця показників вірогідна у порівнянні з такими при дії цисплатину (P<0,05).

свідчать, що галавіт проявляє більш виражену цитотоксичну дію, ніж цисплатин, хоча різниця показників недостовірна. В той же час при визначенні цитотоксичної активності в МТТ тесті за показниками пригнічення активності мітохондріальних ферментів встановлено, що цисплатин більш активний, ніж галавіт: їх активність становила відповідно (52,9±10,2)% і (37,8±16,5)%. Цитотоксична дія цих препаратів на клітини астроцитоми була дещо іншою, ІЦ для галавіту дорівнював (37,5±12,1)%, для цисплатину — (42,5±13)%, тобто, був практично однаковим. В той же час при визначенні цитотоксичної активності препаратів у ММТ тесті встановлено, що цитотоксична активність галавіту становила (35,9±9,1)%, цисплатину — була мінімальною (8,5%). Таким чином, астроцитоми, на відміну від гліобластом, менш чутливі до цитотоксичної дії цих препаратів, причому цисплатин діє на ці пухлини не таким шляхом, як на гліобластоми і не так, як галавіт.

Під час дослідження дії препаратів на клітини медулобластоми відзначено, що ІЦ був майже однаковим і становив (39,6±10,5)% — для галавіту і (45,4±5,8)% — для цисплатину, тоді як в ММТ тесті цисплатин був удвічі активнішим за галавіт, проте, різниця показників недостовірна ($P>0,05$). Визначаючи пряму цитотоксичну активність галавіту в порівнянні з цисплатином, встановлено, що ці препарати in vitro мають практично однакову активність, і певні відмінності показників зумовлені методом визначення, а саме цитологічним чи біохімічним способом оцінки цитотоксичності. Подібні розбіжності залежно від методу визначення цитотоксичності відомі давно, отже, автори рекомендують використовувати кілька методів для більш адекватної оцінки [16]. Цисплатин справляє вплив на ДНК клітин і блокує їх проліферацію незалежно від фази клітинного циклу розмноження, що проявляється, насамперед, цитостатичною, потім цитотоксичною та апоптотичною дією з участю мітохондріальних ферментів або без такої. Так, цисплатин справляв менший вплив на астроцитоми, ніж на інші пухлини, при цьому цитостатична і цитотоксична дія не супроводжувалася змінами активності мітохондріальних ферментів, що і не виявлене в ММТ тесті, за яким визначають саме активність цих ферментів.

Механізм дії галавіту на пухлини треба ще вивчати, проте, важливо, що встановлена цитотоксична та цитостатична дія цього препарату, досить значна, хоча дещо менша, ніж цисплатину — «золотого стандарту» хіміотерапії, крім того, препарат має відмінний від цисплатину механізм дії, про що свідчать виявлені відмінності в ефективності цих препаратів.

Для підтвердження протипухлинної дії галавіту та з метою подальшого вивчення його протипухлинних властивостей проведені дослідження в експерименті з перевивною інтрацеребральною гліомою (штам 101.8) щурів, яким на 5, 7-му та 9-ту добу вводили по 0,1 мл (100 мг) галавіту. Тривалість життя тварин контрольної та дослідної груп відображена на ***рис. 1***, показано, що при застосуванні галавіту тривалість життя щурів з пухлиною мозку була на 2–4 доби більша. У тварин з клінічними ознаками пухлинного процесу на 14–16-ту добу був вилучений головний

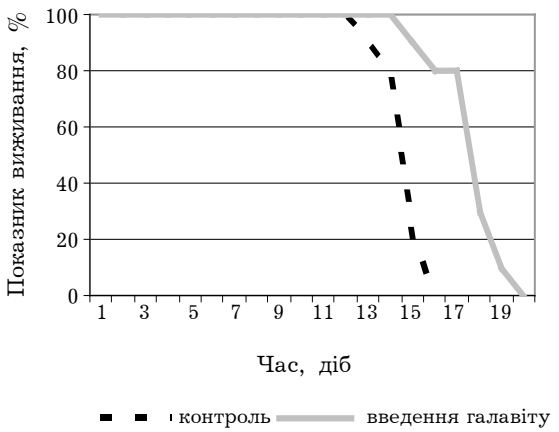

Рис. 1. Тривалість життя щурів з внутрішньомозковою гліомою 101.8 при застосуванні галавіту

мозок для подальшого дослідження. При цьому встановлено, що при системному введенні галавіт зумовлює суттєві морфологічні зміни пухлини.

За даними гістологічного дослідження в контрольних спостереженнях тканина інтактної гліоми 101.8 має щільноклітинну структуру, характеризується помірним поліморфізмом ядер, містить невелику кількість атипових одноядерних та багатоядерних клітин. Під час оцінки проліферативної активності пухлини брали до уваги наявність фігур мітотичного поділу клітин. При цьому визначали суттєві коливання розподілу мітозів в тканині пухлини. В окремих ділянках кількість мітозів становила 5–7 в полі зору за стандартного збільшення мікроскопа (×400). Частіше виявляли по 3–4 мітози майже в кожному полі зору (***рис. 2 кольорової вкладки***). Серед клітин пухлини, що діляться, постійно виявляли патологічні мітози (моноцентричні, триполюсні, незавершену метафазу), притаманні злоякісним пухлинам різного генезу.

На значному протязі відзначали інфільтративне вростання пухлини у навколишню тканину мозку у вигляді різних за величиною комплексів клітин (***рис. 3 кольорової вкладки***). Проте, місцями спостерігали відносно чітку межу між пухлиною та тканиною мозку. Судинна система гліоми представлена дрібними капілярами, нерідко з ознаками активації ендотелію. Ділянки некрозу в тканині інтактної гліоми 101.8 були як дрібно вогнищеві, так і невеликі ділянки розплавлення.

Таким чином, структура інтактної пухлини головного мозку щурів на 12-ту добу після перевивання відповідає злоякісній гліомі IV ступеня анаплазії.

В дослідній групі тваринам з гліомою 101.8 на 5, 7-му та 10-ту добу після перевивання внутрішньом'язово вводили галавіт. Тривалість їх життя після перевивання становила 14–18 діб.

За даними гістологічного дослідження внутрішньомозкової гліоми 101.8 у щурів, яким вводили галавіт, в пухлині виявляли велику кількість вогнищ коагуляційного некрозу з крововиливами різної величини, що спричиняло розшарування пухлини на окремі фрагменти. Місцями визначали масивні

До статті Примушко Л.І., Семенової В.М., Лісяного О.М., Тормасової А.І., Стайно Л.П.
«Дослідження протипухлинної дії імуномоделюючого препарату галавіт»

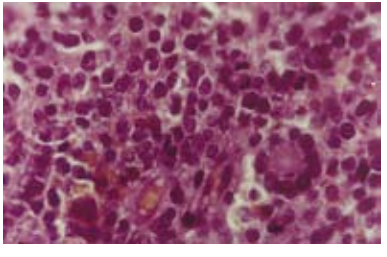

Рис. 2. Мікрофото. Щільноклітинна структура гліоми 101.8. Численні мітози та окремі багатоядерні клітини. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб.×800.

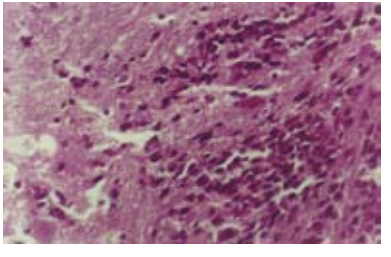

Рис. 3. Мікрофото. Інфільтративний ріст гліоми 101.8. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб.×400.

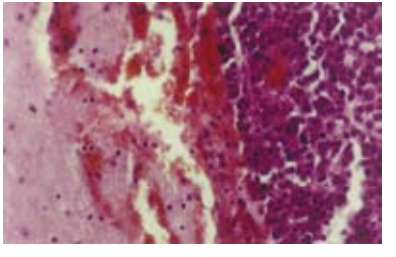

Рис. 4. Мікрофото. Крововиливи на межі пухлини та тканини мозку після введення щурам галавіту. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб.×400.

крововиливи (***рис. 4 кольорової вкладки***), а також крововиливи на межі пухлини з тканиною мозку. В проміжках між геморагічно зміненими зонами пухлини, в ділянках цілісної структури спостерігали розрідження паренхіми, значне зменшення кількості клітин, що перебували у стані мітозу, в порівнянні з такою у контролі. Це може свідчити про зниження проліферативної активності пухлини під впливом галавіту. Поряд з цим в таких ділянках гліоми відзначали дифузно-вогнищеві скупчення дистрофічно-змінених і дегенеруючих клітин з ознаками апоптозу.

Проведені морфологічні дослідження свідчили, що у щурів з перевивною гліомою 101.8 під впливом галавіту в пухлині виникали структурні ознаки лікувального патоморфозу, цитостатичного і цитодеструктивного ефекту, а також геморагічні зміни, що є підтвердженням чутливості до галавіту як паренхіматозного, так і судинного компоненту цієї гліоми.

Таким чином, проведені дослідження показують, що галавіт є не лише імунотропним засобом, а й препаратом, який проявляє протипухлинну активність in vitro та in vivo при експериментальній гліомі у щурів. При цьому встановлено його прямий вплив на проліферацію клітин пухлин, що проявлявся зменшенням кількості мітозів в пухлині (гальмування проліферації) та збільшенням кількості клітин, що перебували у стані некрозу та апоптозу. Крім того, виявлений вплив препарату на судинне русло пухлин, геморагічні зміни в пухлині, що зумовлене його імуностимулюючою дією та впливом на цитокіновий статус організму. Це наводить на думку, що препарат має дві властивості, а саме антипроліферативну, що підтверджено іншими авторами при лікуванні простатиту та гіперплазії матки [3, 11], а також імунотропну активність [8]. Патоморфологічні зміни в пухлині лікованих тварин свідчать, що цей препарат добре проникає через гематоенцефалічний бар'єр. На жаль, ще не вивчені конкретні молекулярні механізми дії галавіту на внутрішньоклітинні шляхи передачі сигналу, проте, феноменологічно описані ефекти цього препарату на клітинному рівні при різних захворюваннях, що може бути основою для рекомендації його клінічного використання при злоякісних пухлинах мозку на тлі хіміотерапії та променевої терапії. Галавіт вже використовують у загальній онкології в поєднанні з хіміотерапією, а також самостійно у ситуаціях, коли застосування інших методів протипоказане [2, 6].

Висновки. 1. Галавіт в клітинній культурі пухлин гліального походження зумовлює гальмування проліферації та деструкцію клітин гліобластоми, медулобластоми та астроцитоми II–III ступеня анаплазії.

2. За цитотоксичною та антипроліферативною дією галавіт подібний до цисплатину, загальновизнаного високо активного протипухлинного препарату.

3. Введення галавіту на 5, 7-му та 9-ту добу щурам з експериментальною гліомою мозку забезпечує збільшення тривалості їх життя на 3–4 доби, при цьому в тканині пухлин мозку виникають значні дистрофічно-дегенеративні зміни паренхіми і судинного компоненту та гальмування проліферації.

Список літератури

1. Баштаненко А.Ф., Аталиков С.Б., Лютов Р.В. и др. Клиническое течение хронического простатита на фоне лечения галавитом // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1999. — Т.127, приложение №2. — С.35.
2. Вельшер Л.З., Подколзин А.А., Гришко Т. И. др. Эффективность проведения полихимиотерапии у больных дисеминированных раком молочной железы на фоне приема галавита // Галавит / Под ред. А.А. Подколзина, Т.И. Гришина. — М.: Медикор, 2002. — С.51–60.
3. Галавит / Под ред. А.А. Подколзина, Т.И. Гришина. — М.: Медикор, 2002.
4. Гришина Т.И., Кузьмина Е.Г., Захарова И.С. Иммуномодулирующие свойства препарата галавит // Галавит / Под. ред. А.А. Подколзина, Т.И. Гришина. — М.: Медикор, 2002. — С.6–16.
5. Донцов В.И., Подколзин А.А. Галавит — новый иммуномодулятор с биоактивирующим и регенерирующим эффектом // Ежегодник Нац. геронтол. центра. — 2001. — Вып.4. — С.70–80.
6. Корытова Л.И., Хазава Т.В. Исследование влияния галавита на течение лучевых реакций и осложнений // Галавит / Под ред. А.А. Подколзина, Т.И. Гришина. — М.: Медикор, 2002. — С.102–103.
7. Кротин П.Н., Паленко Е.О., Ландина О.Ю. и др. Опыт лечения дисплазии шейки матки у женщин с HPV препаратом галавит // Леч. дело. — 2003. — №8. — С.75.
8. Латышева Т.В., Щербакова О.А. Новые возможности направленной иммунологической коррекции на примере отечественного иммуномодулятора галавит // Рос. аллергол. журн. — 2004. — №1. — С.77–81.
9. Лисяный Н.И., Маркова О.В., Главацкий А.Я., Бельская Л.Н. Содержание FcfR III положительных клеток в глиомах разной степени злокачественности // Иммунология. — 1999. — №4. — С.54–60.
10. Петров В.Н., Цыб А.Ф., Каплан М.А. и др. Влияние галавита на уровень хемилюминесцентной активности мононуклеаров и гранулоцитов онкологических больных // Междунар. мед. журн. — 2001. — №5. — С.417–420.
11. Сонова М.М. Использование иммуномодулятора галавит в комплексном лечении железисто-кистозной гиперплазии и железисто-фиброзных полипов эндометрия у больных репродуктивного возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2000. — 24 с.
12. Станина А.С., Гришина Т.И., Гольберг А.Ф. и др. Клинико-иммунологическая эффективность применения галавита в ходе комплексной послеоперационной терапии у больных с распространенными формами острого перитонита // Галавит / Под ред. А.А. Подколзина, Т.И. Гришина. — М.: Медикор, 2002.
13. Цыб А.Ф., Любина Л.В., Зяблицкий В.М. и др. Исследование эффективности влияния галавита на рост и метастазирование карциномы Льюиса // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1999. — Т.127, приложение№2. — С.47–48.
14. Черникова Е.П., Боковикова Т.Н., Ваганова О.А. и др. Контроль и стандартизация препарата галавит // Фармация. — 1998. — №5. — С.30–31.
15. Шабанин В.Н., Василенко М.А., Бабакова С.В., Кондратов Л.Н. Прижизненная оценка морфоструктурного состояния клеток крови человека — возможности оценки эффективности галавита на клетки крови // Галавит / Под ред. А.А. Подколзина, Т.И. Гришина. — М.: Медикор, 2002. — С.30–43.
16. Шпакова А.П., Павлова К.С., Буличева Т.И. МТТ колориметрический метод определения цитотоксической активности естественных киллеров // Клин.лаб.диагностика. — 2000. — №2. — С.20–23.
17. Шульженко А.Е., Зуйкова И.Н. Галавит в терапии хронической рецидивирующей герпес-вирусной инфекции // Новые лек. средства. — 20003. — №3. — С.23–27.
18. Rauchfuss E. The immunomodulator galavit — a new hope for cancer patients. // Achievements in science and technology of research in the sea region. — 2001. — P.46–48.

Исследование противоопухолевого действия иммуномодулирующего препарата галавит

Примушко Л.И., Семенова В.М., Лисяный А.Н., Тормасова А.И., Стайно Л.П.

Изучено цитотоксическое и антипролиферативное действие галавита на глиальные опухоли мозга in vitro. Галавит, как и цисплатин, в 2–3 раза замедлял пролиферацию клеток глиобластомы и медуллобластомы и в 1,5 раза — астроцитомы.

У крыс с экспериментальной глиомой 101.8 после введения галавита наблюдали увеличение продолжительности жизни, а также нейробиологические изменения в опухоли.

Предполагается использование галавита для лечения глиом головного мозга.

Immunomodulating medicine Galavit antitumor action research

Primushko L.I., Semenova V.M., Lisyany A.N., Tormasova A.I., Stayno L.P.

Galavit cytotoxic and antiprolipherating action on the brain glial tumors in vitro was studied. Galavit as well as Cisplatin brakes glioblastoma and medulloblastoma cells proliferation in two–three times, and in one and a half time — cells of astrocytoma.

Galavit, that was giving to rats with experimental glioma 101.8, led to lifespan lengthening as well as necrotic changes in tumor.

Galavit is suggested for brain gliomas treatment.

Коментар

до статті Примушко Л.І. та співавторів «Дослідження протипухлинної дії імуномоделюючого препарату галавіт»

Подана стаття спрямована на пошук нових препаратів для лікування хворих з злоякісними пухлинами головного мозку. Ці пухлини є однією з складних і актуальних проблем нейрохірургії, що пов'язане з тим, що, незважаючи на використання сучасних методів діагностики, різних методів хірургічного та хіміотерапевтичного лікування, результати невтішні, а тривалість життя хворих після лікування зараз така ж сама, як і 20—30 років тому. Причин недостатньої ефективності комбінованого лікування багато, серед них можна виділити основні: досить пізня діагностика новоутворень, неможливість через інфільтративний ріст пухлин їх тотального видалення, низька ефективність променевої терапії та хіміотерапії. Тому пошук препаратів, спрямованих на стимуляцію протипухлинного імунітету та гальмування проліферації пухлин, є актуальним завданням нейрохірургії. Численні імунотропні препарати, зокрема, групи інтерферонів, тималін, лікопід широко застосують в нейроонкології як засоби, що покращують стан хворих при комбінованому лікуванні. В той же час нові імуномоделюючі препарати, до яких належать і галавіт, ще недостатньо вивчені, тому їх експериментальне доклінічне вивчення є важливим.

В роботі вивчений вплив галавіту в порівнянні з цисплатином на первинні внутрішньомозкові гліальні пухлини in vitro в культурі клітин. Встановлено, що галавіт виявляє високу гальмівну, антипроліферативну дію, хоча менш виражену, ніж цисплатин. Чутливими до дії галавіту є, насамперед, глиобластома і медулобластома, потім — астроцитома, що пов'язане з особливостями молекулярних розладів у цих пухлинах. Поряд з цим, галавіт проявив велику активність при його введенні тваринам (всього тричі на 5, 7-му та 10-ту добу) на ріст експериментальної гліоми у щурів, хоча тривалість життя тварин, яким вводили галавіт, лише на 3—4 доби відрізнялась від такої у тварин, яких не лікували. Морфологічні дослідження головного мозку цих тварин свідчать, що в пухлині зменшується частота виявлення мітозів, збільшується кількість некротизованих та апоптотично-змінених клітин, спостерігається велика кількість крововиливів, що свідчить про вплив галавіту і на судинне русло пухлин.

В подальших дослідженнях бажано вивчити можливість місцевого внутрішньомозкового введення галавіту та його впливу на систему імунітету in vitro та in vivo. Потрібно також вивчити вплив галавіту у хворих, використовуючи його на тлі хіміотерапії та у доопераційному періоді.

В.И. Сіпітий, доктор мед. наук,
професор, заслужений діяч науки і техніка України,
завідувач кафедри нейрохірургії
Харківського державного медичного університету