

ВКЛЮЧЕНИЕ БЕТА-КАРОТИНА В РАЗЛИЧНЫЕ КУРСЫ ХИМИОТЕРАПИИ ЛИМФОЛЕЙКОЗА L1210

В.М. ХАБИБУЛИНА², Н.Я. ЮРЧЕНКО¹, С.А. КОРОСТЕЛЕВ¹, М.Я. ШАШКИНА¹,
А.В. СЕРГЕЕВ¹

¹Онкологический научный центр. ²Казанский государственный университет

Исследована возможность включения синтетического препарата бета-каротина в курс химиотерапии лимфолейкоза L1210 мышей BDF1.

В экспериментальных моделях в качестве противоопухолевых препаратов были использованы циклофосфан и платидиам (50, 100, 200 и 8 мг/кг веса мышей соответственно). Мышей кормили бета-каротином (5, 10, 20, 50 мг/кг веса мышей) в различных схемах. При этом было показано, что бета-каротин во всех сериях опытов не мешал терапевтическому действию циклофосфана и платидиама при лечении лимфолейкоза L1210.

Ключевые слова: бета-каротин, химиотерапия, лимфолейкоз, экспериментальные модели.

Введение. Бета-каротин (БК) — как средство активной профилактики рака [1] — является перспективным и для комбинированной терапии злокачественных новообразований [2].

Главным аргументом выдвигается выявленная иммуностимулирующая активность БК [1, 3, 4]. При этом актуальным является выяснение влияния БК на терапевтическую активность противоопухолевых препаратов. С этой целью были поставлены опыты по включению синтетического препарата БК в уже разработанные химиотерапевтические модели с известными противоопухолевыми препаратами (ПОП).

Методика. Синтетический препарат БК, изготовленный по технологии НПО "Витамины" использовали в виде 30% суспензии в оливковом масле. Препарат добавляли в корм мышам из расчета 5, 10, 20 и 50 мг/кг веса. Использовали самок и самцов линии BDF1 в возрасте 2-3 мес весом 20-21 г.

ПОП: Циклофосфан (ЦФ) и платидиам (П) вводили однократно внутривентально (в/б) в дозах 50, 100, 200 мг/кг веса и 8 мг/кг веса соответственно.

СХЕМА ОПЫТА: Асцитную жидкость лимфолейкоза (штамм L1210) в одной серии опытов прививали в/б по 10^6 клеток-мышь. В другой серии опытов прививали подкожно (п/к) по 10^6 клеток/мышь в область правой подмышечной впадины. Через 24 часа вводили ПОП. Кормили мышей БК в различных схемах:

1 режим: начинали кормить за 2 недели до прививки опухоли и до гибели мышей.

2 режим: начинали кормить за 2 недели до прививки опухоли и до введения ПОП включительно.

3 режим: начинали кормить со дня введения ПОП и до гибели мышей.

Терапевтический эффект как общепринято оценивали по увеличению продолжительности жизни мышей (УПЖ):

$$\text{УПЖ} = (\text{СПЖ(О)} - \text{СПЖ(К)}) / \text{СПЖ(К)}$$

СПЖ — средняя продолжительность жизни

О — опытная группа с лечением

К — группа без лечения

В серии опытов с солидным вариантом асцитного лейкоза L1210 кроме УПЖ вычисляли и массу опухоли М по формуле:

$M = ab^2/2$, где а и b — два взаимно перпендикулярных диаметра опухоли. Измерения проводили три раза в течение 10 дней.

Торможение роста опухоли определяли по формуле:

$(M_k - M_{оп})/M_k \cdot 100\%$, где M_k — масса опухоли в контрольной группе

$M_{оп}$ — масса опухоли в опытной группе

После вскрытия проводили морфологическое исследование мышей: взвешивали общую массу тела, массу селезенки, определяли содержание асцита полуколичественным методом, выявляли наличие определенных для этого штамма опухоли патоморфологических признаков.

Таблица 1

Увеличение продолжительности жизни мышей с лимфолейкозом L1210 при совместном лечении циклофосфаном и бета-каротином.

Схема кормления	Значение УПЖ в % при различных дозах циклофосфана		
	200 мг/кг	100 мг/кг	50 мг/кг
контроль	122%	56%	27%
1 режим 50 мг/кг	122%	60%	27%
2 режим 50 мг/кг		57%	27%
3 режим 50 мг/кг		61%	31%

Примечание: УПЖ — увеличение продолжительности жизни.

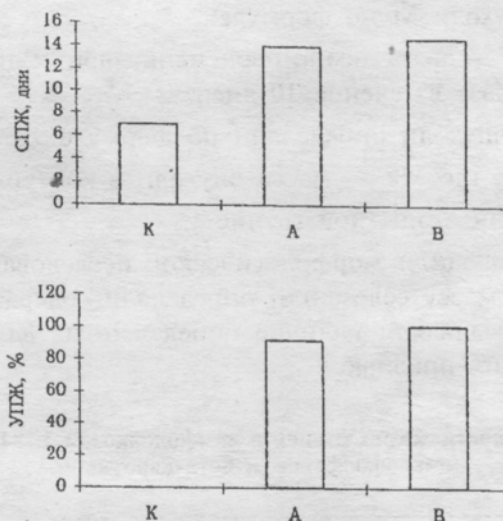
Результаты и обсуждение. После вскрытия проводили морфологическое обследование мышей. По весу селезенки определяли выраженность токсических реакций. И в единичных случаях при выявленном токсическом действии циклофосфана в дозе 200 мг/кг эти результаты отбрасывались. При отсутствии у мышей асцита или характерных для развития лимфолейкоза L1210 патологических изменений внутренних органов эти мыши также отбраковывались. Такое явление наблюдалось очень редко.

В опытах с ЦФ исследовали включение БК в курс химиотерапии во всех трех режимах кормления и в трех дозах: 10, 20 и 50 мг/кг веса мышей.

Сам ЦФ в контроле показал четкую зависимость дозы препарата от лечебного эффекта (таблица 1). Включение БК во всех трех режимах выявило незначительное изменение в УПЖ, которым, видимо, можно пренебречь (таблица 1). Кормление мышей БК в дозах 10 и 20 мг/кг в 1 режиме не оказало влияния на лечебный эффект ЦФ в дозе 100 мг/кг. При лечебной дозе ЦФ — 200 мг/кг БК в дозе 10 мг/кг в 1 режиме в отличие от 3 режима немного увеличил УПЖ, хотя статистически это недостоверно.

Диаграмма

Продолжительность жизни мышей с лимфолейкозом L1210 при совместном применении платидиама и бета-каротина.



УПЖ — увеличение продолжительности жизни (в %)
 СПЖ — средняя /продолжительность жизни (в днях)
 К — группа без лечения
 А — группа с платидиамом (8 мг/кг веса)
 В — группа с платидиамом и бета-каротином (5 мг/кг веса)

В опытах с платидиамом исследовали включение БК в курс химиотерапии только в 1 режиме и в одной дозе — 5 мг/кг (диаграмма). Как видно из приведенных результатов, БК также незначительно, статистически недостоверно, изменял эффект самого П.

Таблица 2

Торможение роста опухоли и увеличение продолжительности жизни мышей с лимфолейкозом L1210, привитом подкожно при совместном лечении платидиамом и бета-каротином

Условия опыта	СНЖ дни	УПЖ в %	Масса опухоли в г	ТРО в %
Контроль	9	-	1,14	-
Платидиам	11	22	0,65	43%
Платидиам + бета-каротин	11,8	28	0,60	47%

СПЖ — средняя продолжительность жизни
 ТРО — торможение роста опухоли
 УПЖ — увеличение продолжительности жизни

Тот же эффект был получен и с солидным вариантом асцитной опухоли (таблица 2).

С предшественником БК — витамином А в литературе приводятся некоторые примеры по его нейтральному или усиливающему эффекту на лечебное действие ПОП [5, 6, 4]. Но выявленная токсичность витамина А в больших дозах делают эти исследования малопривлекательными.

Интересными представляются данные группы авторов [3, 7, 8, 9] о модуляции БК действия ПОП. При этом не было получено однозначного ответа. В зависимос-

ти от вида опухоли и ПОП БК не оказывал влияния, уменьшал или даже стимулировал рост опухоли.

Таким образом из наших результатов можно предположить, что БК проявляет возможно иммуностимулирующий эффект, не мешает терапевтическому действию циклофосфана и платидиама при лечении лимфолейкоза мышей (штамм L1210).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Krinsky N.I. // Amer. J. Clin. Nutr. — 1991. — V. 53 Suppl. — P. 238-246.
- 2 Shlar G., Schwartz J. // Eur. J. Cancer B Oral. — 1993. — V. 29 B (1). — P. 9-16.
- 3 Schwartz J.L., Sloane D., Shlar G. // Tumor. Biol. — 1989. — V. 10. — P. 297-309.
- 4 Tomita Y., Himeno K. // Ibid. — 1987. — V. 78. — P. 679-680.
- 5 Cowan J., Vanhoff D., Dinesman A. // Cancer. — 1983. — V. 51. — P. 92.
- 6 Tomita Y., Himeno K. // J. Natl. Can. Inst. — 1982. — V. 68. — P. 823-827.
- 7 Schwartz J.L., Tanaka J., Khandekar V. et al. // Cancer. Chemother. Pharm. — 1992. — V. 29. — P. 207-213.
- 8 Schwartz J.L., Teicher B.A., Stringham J. // Proc. Annu. Meet. Am. Assoc. Cancer Res. — 1993. — V. 34: A — P. 1595.
- 9 Teicher B.A., Schwartz J.L., Holden A. // Eur. J. Cancer Boral. — 1994. — V. 34. — P. 235-241.
- 10 Hartman P.E., Shankel D.M. // Envir. Mol. Mutag. — 1990. — V. 15. — P. 145-182.

INCLUSION OF BETA-CAROTENE IN VARIOUS COURSES OF CHEMOTHERAPY OF LYMPHOLEUCOSIS L1210.

Khabibulina V.M., Yurchenko N.Ya., Korostelev S.A., Shashkina M.Ya., Sergeev A.V.

Cancer Research Center (Moscow). Kazan State University

Possibility of including of synthetic beta-carotene in variuos courses of chemotherapy of lympholeucosis of mice BDF1 was investigated. In experimental models cyclophosphan and platidiam (50, 100, 200 and 8 mg/kg b.w. respectively) was used as anticancer drugs. Beta-carotene (5, 10, 20, 50 mg/kg b.w.) was administrated to mice in different schemes.

During experiments it was observed that beta-carotene does not effect the rapeutic action of cyclophosphan and platidiam during treatment of lympholeucosis L1210.

Key words: beta-carotene, lympholeucosis, chemotherapy, experimental models.