

И.В. Аникин, М.Л. Тындык, М.А. Забежский, И.Г. Попович, В.Н. Анисимов, Г.Б. Плисс

Влияние ϵ -аминокапроновой кислоты, циклофосфида и их комбинации на рост аутохтонных индуцированных бенз(а)пиреном сарком мышей

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Антифибринолитический препарат ϵ -аминокапроновая кислота (АКК) в виде лекарственной формы (5% раствор АКК в физиологическом растворе) был испытан на противоопухолевую активность на аутохтонных индуцированных бенз(а)пиреном подкожных опухолях мышей в режиме монотерапии (животные получали вместо питьевой воды) и в комбинации с циклофосфамидом (ЦФ), который вводили однократно внутривенно в дозе 200 мг/кг. В контрольных группах, получавших питьевую воду и физиологический раствор вместо воды, не наблюдалось стабилизации и уменьшения объема опухолей, в то время как в группах, получавших АКК, ЦФ и их комбинацию, статистически достоверно по сравнению с контрольными группами повышалась доля опухолей с не изменившимся или уменьшившимся объемом. АКК усиливала противоопухолевый эффект циклофосфида, статистически значимо повышая долю опухолей с не изменившимся или уменьшившимся объемом и продолжительность этого эффекта. Полученные данные дают основания для дополнительного изучения противоопухолевого эффекта АКК.

Ключевые слова: ϵ -аминокапроновая кислота, циклофосфамид, противоопухолевая активность, индуцированные саркомы, мыши

Несмотря на значительное количество применяемых в клинике противоопухолевых средств, поиск новых лекарственных препаратов является одним из приоритетных направлений экспериментальной онкологии. Для этих целей в основном используют перевиваемые опухоли животных [2].

Несмотря на очевидные удобства работы с перевиваемыми опухолями они имеют также ряд недостатков, а именно:

- а) высокий процент ложноположительных результатов.
- б) каждый штамм перевиваемой опухоли есть в сущности одна индивидуальная опухоль, растущая на разных животных, что приводит к тестированию практически всех исследуемых субстанций только на ограниченном числе индивидуальных опухолей.

Указанных недостатков лишены аутохтонные опухоли животных, как спонтанные, так и индуцированные канцерогенами. Каждая аутохтонная опухоль индивидуальна и обладает, в определенных пределах, своей скоростью роста. Аутохтонные опухоли идентичны по гистогенезу опухолям человека аналогичной локализации. Еще в 60-х годах прошлого века высказывалось предположение, что результаты терапевтических экспериментов, проведенных на аутохтонных опухолях животных, почти идеально должны соответствовать клиническим наблюдениям, что нашло затем полное подтверждение во многих лабораториях [3– 6].

Целью нашей работы было исследование на аутохтонных индуцированных бенз(а)пиреном саркомах мышей противоопухолевой активности антифибринолитического препарата ϵ -аминокапроновой кислоты (Аминокапроновая кислота — ООО «Мосхимфармпрепараты», РФ). Мы не

обнаружили в литературе сведений о влиянии этого препарата на опухолевый рост. Кроме того, были поставлены эксперименты по оценке влияния АКК на активность известного противоопухолевого препарата циклофосфида (Endoxan, Baxter, Германия).

Материалы и методы исследования

Исследование выполнено на 56 мышках-самках SHR возрастом 2 – 2,5 мес., разводка которых поддерживается в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. Животных содержали в стандартных пластмассовых клетках типа Т2 при температуре 21-23°C и световом режиме 12 ч свет — 12 ч темнота. Мыши получали стандартный гранулированный корм («Лабораторкорм», Москва) и воду без ограничения.

Индукцию сарком проводили согласно общепринятой методике введением 2 мг бенз(а)пирена (Fluka, Швейцария) мышам в 0,2 мл растительного масла под кожу правого бока [1]. По мере появления опухолей и достижения ими размера около 10 мм в диаметре (в среднем через 2,5 – 4,5 месяца после введения канцерогена) животных распределяли на контрольные и подопытные группы (всего 5 групп — см. таблицу). Контрольным мышам давали питьевую воду или физраствор вместо питьевой воды, а подопытным — лекарственную форму АКК — 5% раствор в физрастворе вместо питьевой воды 21 день, циклофосфамид (Endoxan, Baxter, Германия) 200 мг/кг однократно внутривенно, и комбинацию АКК и циклофосфида.

Измерение объема опухолей проводили один раз в неделю. Объем опухоли рассчитывали по формуле: $V=(a*b^2)/2$, где a — больший, b — меньший линейный размер узла.

Реакцию каждой опухоли на препарат оценивали индивидуально по изменению объема опухолей. Рассчитывали частоту новообразований, объем которых оставался равен исходному или становился меньше, а также продолжительность этого эффекта.

При статистическом анализе полученных данных у животных изученных групп для сравнения частоты опухолей, объем которых не изменялся или уменьшался, и продолжительности этого эффекта использовали критерии t Стьюдента и точный метод Фишера. Для обработки результатов использовали программы MS Excel и Statistica.

Результаты и обсуждение

Результаты эксперимента с индуцированными опухолями представлены в таблице.

В контроле (как в группе, не получавшей дополнительных воздействий, так и в группе, получавшей физиологический раствор вместо питьевой воды), не наблюдалось стабилизации или уменьшения объема опухолей. АКК в режиме монотерапии была активна (из 18 животных у 11 наблюдалась стабилизация или уменьшение объема опухоли в среднем на 22%, хотя продолжительность эффекта составляла всего 1 неделю), что подтверждает важность про-

ведения исследований препаратов на аутохтонных моделях. Циклофосфамид проявил аналогичную активность на индуцированных саркомах (из 10 животных у 4 наблюдалось стабилизация или уменьшение объема опухоли в среднем на 27% при продолжительности эффекта 1,25 недели, различия с группой, получавшей только АКК, недостоверны). В то же время, в комбинации с циклофосфамидом АКК статистически значимо увеличивала относительное число опухолей с уменьшившимся объемом и продолжительность этого эффекта (из 8 животных у 8 наблюдались стабилизация или уменьшение объема опухоли в среднем на 44% при продолжительности эффекта 2,88 недели, различия с группой, получавшей только ЦФ, статистически достоверны). Полученные данные дают основания для более серьезного изучения АКК в онкологии. Дальнейшие исследования должны быть направлены на изучение противоопухолевого эффекта АКК и экспериментальную разработку более адекватного режима введения АКК в сочетании с традиционными противоопухолевыми препаратами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аникин И.В., Козлов А.П., Попов А.В. и др. Чувствительность мышей линии FVB/N (дикого типа и нокаутных по p53) к индукции подкожных сарком бенз(а) пиреном // *Вопр. онкол.* – 2002. – Т. 48. – С. 700-702.
2. Экспериментальная оценка противоопухолевых препаратов в СССР и США. /Под ред. З.П. Софьиной, А.Б. Сыркина (СССР), А. Голдина, А. Клейна (США). М. Медицина. – 197. – 296 с.
3. Amberger H. Different autochthonous models of colorectal cancer in the rat // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* – 1986. – Vol.111. – P.157-159.
4. Schmahl D., Osswald H., Brune H. Chemotherapie-Versuche an autochthonen Benzpyren-Sarkomen bei Ratten und Mäusen // *Ztschr. Krebsforsch. Klin. Onkol.* – 1966. – Bd. 68. – S. 293-302.
5. Schmahl D. Utilisation of nitrosamine-induced tumors as models for cancer chemotherapy // *Chemotherapy.* — 1976. — Vol. 7. — P. 233-238.
6. Zeller W.J., Berger M.R. Chemically induced autochthonous tumor models in experimental chemotherapy // *Behring Inst. Mitt.* – 1984. – Bd 74. – P. 201-208.

Поступила в редакцию 16.10.2013 г.

*I.V. Anikin, M.L. Tyndyk, M.A. Zabezhinsky,
I.G. Popovich, V.N. Anisimov, G.B. Pliss*

Effect of ϵ -aminocaproic acid, cyclophosphamide and their combination on the growth of autochthonous sarcomas of mice induced by benzo (a) pyrene

N.N. Petrov Research Institute of Oncology
St. Petersburg

Antifibrinolytic drug ϵ -aminocaproic acid as a therapeutic form (5% solution in saline) was tested for antitumor activity in the autochthonous subcutaneous tumors of mice, induced by benzo (a) pyrene, in monotherapy mode (instead animals received drinking water) and in combination with cyclophosphamide, which was administered once intraperitoneally in the dose of 200 mg / kg. In the control groups, treated with drinking water and saline solution instead of water, there was no stabilization and reduction in tumor volume, while in the groups receiving ϵ -aminocaproic acid, cyclophosphamide and their combination statistically significantly in comparison with the control groups there was increased the proportion of tumors with not changed or reduced volume; ϵ -aminocaproic acid enhanced the antitumor effect of cyclophosphamide. The data obtained are for further study of the antitumor effect of ϵ -aminocaproic acid.

Key words: ϵ -aminocaproic acid, cyclophosphamide, antitumor activity, induced sarcomas, mice

Таблица

Влияние ϵ -аминокапроновой кислоты, циклофосфамида и их комбинации на рост индуцированных сарком у мышей

Группа №	Воздействие	Количество животных	Количество и % опухолей с неизменившимся или уменьшившимся объемом	Средняя продолжительность эффекта, недели
1	Контроль, отсутствие воздействий	10	0	-
2	Контроль, 0,9% NaCl вместо питьевой воды	10	0	-
3	Циклофосфамид 200 мг/кг, 1 раз	10	4 (40%)*	1,25 ± 0,25
4	АКК, 5% раствор в 0,9% NaCl 21 день вместо питьевой воды	18	11 (60%)*	1,00 ± 0,00
5	Циклофосфамид 200 мг/кг, 1 раз + АКК, 5% раствор в 0,9% NaCl 21 день вместо питьевой воды	8	8 (100%)* **	2,88 ± 0,55 **

* — отличие от групп контроля ($p < 0,05$)

** — отличие от группы, получавшей только циклофосфамид ($p < 0,05$)