

УДК 616.5-006-092.9

ЗАВИСИМОСТЬ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЭФФЕКТА ОТ СПОСОБА ВВЕДЕНИЯ И СУММАРНОЙ ДОЗЫ ПОЛНОСТЬЮ ТРАНС-МЕТИЛРЕТИНОАТА

В. И. НОЗДРИН, С. М. СУЕБОТИН, М. З. БАХШИЯН, Г. А. КОСОЛАНОВ

На крысах линии Вистар исследовали зависимость противоопухолевого действия полностью транс-метилретината от дозы, способа введения вещества и темпов роста опухоли. Обнаружено, что внутрибрюшинный, и, в особенности, пероральный пути поступления полностью транс-метилретината (МР) в организм являются наиболее предпочтительным для появления его сдерживающего влияния на рост карциномы РС-1 у крыс Вистар. С повышением дозы внутрибрюшинно вводимого МР возрастает торможение роста опухоли ПРЖ у мышей F_1 (C57Bl(6)×CBA). Это свойство зависит от темпов роста опухоли и выражено ярче, если опухоль росла медленнее.

Ключевые слова: ретиноевая кислота, опухоли переносимые.

Синтетические аналоги витамина А (ретиноиды) уже около двух десятилетий остаются в ряду неизменных объектов исследований в области химиопрофилактики и иммунотерапии опухолей в эксперименте [1-3]. Однако многие аспекты механизма действия, как и ряд вопросов фармакодинамики соединений этой группы, изучены относительно поверхностно.

Наибольшую активность в отношении способности тормозить рост переносимых раковых опухолей и задерживать течение химического канцерогенеза в эпителиальных тканях проявляют ретиноевая кислота и вещества, синтезированные на ее основе [10, 11]. Вместе с тем первые клинические наблюдения показывают, что в физиологических дозах витамин А и ретиноиды в качестве канцеропротекторов неэффективны [6]. В настоящей работе представлены результаты исследования способности ретиноевой кислоты тормозить рост переносимой опухоли при ее пероральном, внутрибрюшинном и подкожном введениях, а также зависимость противоопухолевых свойств от суммарной дозы введенного вещества.

Материал и методика. Опыты были поставлены на взрослых половозрелых самках крыс Вистар и мышах F_1 (CBA×C57Bl)6-самках. Для изучения зависимости противоопухолевого эффекта ретиноида от способа его введения крысам подкожно в правую боковую половину живота переносили карциному РС-1 по 0,5 мл клеточной взвеси в среде 199 в соотношении 1:3. Влияние дозы на противоопухолевый эффект ретиноида изучали на моделях с высокой и низкой динамикой роста опухоли: мышам прививали внутримышечно и подкожно опухоль ПРЖ по 0,5 мл клеточной взвеси в среде 199 в соотношении 1:5. Для достижения большей однородности концентрации опухолевых клеток в единице объема жидкости перед введением каждому животному клеточную взвесь перемешивали и набирали со дна, в результате чего у животных формировались опухолевые узлы с близкой массой. День прививки считали днем начала опыта. О росте опухолей судили по опухолево-соматическому показателю—ОСП, ко-

торый определяли как отношение (в%) массы опухоли к массе животного с опухолью в день завершения опыта. В качестве ретиноида использовали 1%-ный масляный раствор полностью транс-метилретиноата (МР). Вещество было получено из лаборатории химии полненеовых соединений научно-производственного объединения «Витамины» Министерства медицинской промышленности СССР. Дозы и пути введения МР указаны в таблицах (табл. 1—4). В контрольных опытах животным вводили равные объемы персикового масла, служившего для МР растворителем. Животных умерщвляли хлороформом. О проявлении витаминных свойств МР судили по его способности вызывать утолщение эпидермиса, удлинению и утолщению корней волос. У подопытных животных для гистологического исследования брали кожу из участков спины, удаленных от места роста опухоли и введения ретиноидов, и фиксировали в 10%-ном нейтральном формалине. Парафиновые срезы окрашивали рутинными красителями. В препаратах кожи при стандартном увеличении микроскопа окуляр-микрометром измеряли в условных единицах толщину эпидермиса, длину и толщину корней волос. Результаты обрабатывали методом вариационной статистики.

Результаты и обсуждение. Результаты проведенного исследования показали, что избранная доза ретиноида как для крыс, так и для мышей являлась оптимально повышенной, поскольку животные, взятые в опыт, не гибли, у них не развивались внешние признаки передозировки МР, такие, как вялость, отказ от еды, выпадение волос на коже морды и живота. Вместе с тем, животные, получавшие ретиноид, к концу опыта имели более низкую массу тела, чем животные из контрольных групп. Это свидетельствует о том, что доза ретиноида была значительно выше физиологической.

В норме ретиноевая кислота стимулирует регенерацию кожи, усиливает ее защитные свойства за счет стимуляции в эпидермисе пролиферации, синтеза гликозаминогликанов и увеличения содержания в дерме иммунокомпетентных клеток [7, 9]. В настоящем исследовании под действием МР в коже развивались характерные для передозировки витамина А и ретиноидов утолщение эпидермиса и разрастание корней волос, что было наиболее ярко выражено при подкожном их введении (рис. 1, 2). Следовательно, независимо от способа введения в кровь поступает достаточное количество вещества, способного оказывать эпителиотропное действие, обусловленное наличием у клеток эпидермиса белков, связывающих ретиноевую кислоту, а также оказывать опосредованное, через лимфоциты и макрофаги, регулирующее влияние на пролиферативные процессы в эпидермисе, поскольку в дерме и гиподерме этих клеток достаточно много, и они являются витамином А- и ретиноид-реактивными [4, 5].

Иной была зависимость способности МР сдерживать опухолевый рост от путей введения веществ в организм животного. Сравнение средних величин опухолево-соматических показателей у крыс с привитой карциномой РС-1 показывает, что пероральное и внутрибрюшинное введения МР оказывают отчетливое ингибирующее действие на рост опухоли, причем в первом случае этот эффект был максимальным, тогда как при подкожном введении вещества задержки роста опухоли не наблюдалось (табл. 1). Дополнительная проверка последнего факта его подтвердила (табл. 2). Принимая во внимание данные о том, что наличие или отсутствие у опухолевых клеток перевивных опухолей белков, связывающих ретиноевую кислоту, не является единственным фак-



Рис. 1.

Рис. 1. Фрагмент кожи крысы линии Вистар. Контрольная группа. Обозначения: ЭП—эпидермис, Д—дерма, ВЛ—волосяные ложи. Об. — 10, ок.—6,3.



Рис. 2

Рис. 2. Фрагмент кожи крысы линии Вистар, получавшей полностью транс-метилтриниоксид. Утолщение эпидермиса, удлинение волосяных лож. Обозначения те же.

Таблица 1

Влияние различных способов введения МР на опухолево-соматический показатель карциномы РС-I, привитой подкожно, у крыс Вистар-самки ($M \pm m$)

Группа животных	Способ введения	Выживаемость	Масса животных, г	Масса опухоли, г	ОСП, %	Торможение, %
1	без введения	7/7	198.0 ± 9.2	8.7 ± 1.3	4.3 ± 0.5	—
2	пероральный	8/8	189.6 ± 10.1	4.3 ± 1.0	2.2 ± 0.5	49
3	внутрибрюшинный	9/9	168.4 ± 15.0	5.55 ± 0.8	3.3 ± 0.5	23
4	подкожно инсплатерально опухоли	7/7	182.9 ± 18.2	7.5 ± 1.8	4.0 ± 0.7	—
5	подкожно контралатерально опухоли	6/6	187.0 ± 14.6	7.9 ± 1.3	5.0 ± 0.7	—

P для ОСП (1—2) < 0.01; (1—3) < 0.25.

Таблица 2

Влияние подкожного введения МР на ОСП карциномы РС-I, привитой подкожно, у крыс Вистар ($M \pm m$)

Группа животных	Воздействие	Выживаемость	Масса животных, г	Масса опухоли, г	ОСП, %
1	Растворитель (масло)	6/6	189.8 ± 5.8	2.3 ± 0.4	1.0 ± 0.1
2	МР	20/20	183.0 ± 1.8	3.1 ± 0.3	1.8 ± 0.3

P для ОСП < 0.01.

тором, лимитирующим опухолевый рост [8, 13], можно предположить, что при пероральном и внутрибрюшинном способах введения ретиноевая кислота быстрее и в значительных количествах поступает в кровь, оказывая выраженное адъювантное действие. Сдерживание опухолевого роста является в определенной мере результатом активации противоопухолевой иммунной защиты. Этого не происходит при подкожном введении вещества, поскольку избыточное поступление ретиноида в кровь, видимо, сдерживается макрофагами, способными фагоцитировать, накапливать и метаболизировать излишек ретиноидов, особенно, если они вводятся в виде масляных растворов [12].

Исследование способности МР сдерживать опухолевый рост в зависимости от дозы введенного вещества показало, что этот эффект возрастает с увеличением дозы. У животных, получавших 4 мг вещества, он был более чем в 2 раза выше, чем при введении 2 мг МР. Торможение роста при дозах 6 и 8 мг было близким, а при дальнейшем повышении дозы — снижалось (табл. 3). Показательными в отношении места проявления адъювантных свойств МР в механизме противоопухолевой защиты оказались опыты с подкожно и внутримышечно привитой опухолью ПРЖ. Темпы роста опухоли под кожей, где соединительная ткань дермы и гиподермы развита и богата иммунокомпетентными клетками, были в 5 раз ниже, чем при перевивке той же опухоли в мышцы бедра, у которых объем мышечной ткани преобладает над

Таблица 3

Влияние внутрибрюшинного введения различных доз 1%-ного раствора МР на выживаемость, ОСП и показатель торможения роста (ПТР) привитой подкожно опухоли ПРЖ мыши F_1 (C57Bl/6ХСВА) самцы, II-й день опыта, ($M \pm m$)

Группа животных	Воздействие	Выживаемость	Масса животных с опухолью, г	Масса опухоли, г	ОСП, %	ПТР, %
1	ПРЖ — масло	7/7	22.0 $\pm$ 3.0	1.1 $\pm$ 0.2	5.3	
2	ПРЖ + МР, 2 мг	13/13	19.5 $\pm$ 1.0	0.19 $\pm$ 0.09	1.0	81.0
3	ПРЖ + МР, 4 мг	10/10	16.4 $\pm$ 0.4	0.1 $\pm$ 0.03	0.8	84.9
4	ПРЖ + МР, 6 мг	12/12	16.6 $\pm$ 0.7	0.18 $\pm$ 0.09	1.4	73.6
5	ПРЖ + МР, 8 мг	12/12	16.5 $\pm$ 0.1	0.16 $\pm$ 0.09	0.7	86.8
6	ПРЖ + МР, 10 мг	11/14	16.0 $\pm$ 0.8	0.17 $\pm$ 0.05	0.5	90.6

P для массы опухолей (1—2, 1—3, 1—4, 1—5, 1—6) <0.001

объемом соединительной. Способность МР тормозить рост подкожно привитой опухоли ПРЖ была почти в 3 раза выше, чем привитой внутримышечно (табл. 4), и достигала максимума уже при малых дозах вещества (2 мг).

Таблица 4

Влияние внутрибрюшинного введения различных доз 1%-ного МР на выживаемость, ОСП, ПТР опухоли ПРЖ, привитой внутримышечно. Мыши F_1 (C57Bl/6ХСВА) самцы, II-й день опыта, ($M \pm m$)

Группа животных	Воздействие	Выживаемость	Масса животных с опухолью, г	Масса опухоли, г	ОСП, %	ПТР, %
1	ПРЖ + масло	6/6	23.7 $\pm$ 0.8	5.8 $\pm$ 1.1	23.9	
2	ПРЖ + МР, 2 мг	6/6	23.0 $\pm$ 0.5	4.0 $\pm$ 0.5	17.4	27.2
3	ПРЖ + МР, 4 мг	7/7	20.3 $\pm$ 1.0	1.9 $\pm$ 0.3	8.8	63.2
4	ПРЖ + МР, 6 мг	7/7	17.3 $\pm$ 0.5	0.9 $\pm$ 0.05	5.1	78.7
5	ПРЖ + МР, 8 мг	7/7	17.3 $\pm$ 0.6	1.0 $\pm$ 0.1	5.5	77.0
6	ПРЖ + МР, 10 мг	8/8	19.3 $\pm$ 0.6	2.0 $\pm$ 0.3	9.9	58.6

P для массы опухолей (1—4; 1—5; 1—6) <0.001.

Таким образом, внутрибрюшинный и особенно пероральный пути введения масляного раствора МР в организм животного являются наиболее оптимальными в аспекте проявления сдерживающего влияния ретиноида на рост опухоли по сравнению с подкожным. С повышением дозы МР возрастает его способность сдерживать рост опухоли. Эта способность тем выраженнее, чем медленнее растет опухоль.

Г. ММН им. И. М. Сеченова, кафедра гистологии,
Ереванский медицинский институт, кафедра гистологии

Поступило 14.XII 1984 г.

ՏՐԱՆՍ-ՄԵԹԻԼՈՒԵՏԻՆՈԱՏԻ ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԷՖԵԿՏԻ
ԿԱՆՎԱԾՈՒԹՅՈՒՆԸ ԳՈՐԽԱՐԱՅԻՆ ԴՈՋՆՅՈՑ ԵՎ ՆԵՐԱՐԿՄԱՆ ԵՂԱՆԱԿԻՑ

Վ. Ի. ՆՈՋՐԻՆ, Ս. Մ. ՍՈՒԲՈՏԻՆ, Մ. Չ. ԲԱԽՏԻՆԻԱՆ, Գ. Ա. ԿՈՍՈԼԱՊՈՎ

Առնետների վրա ուսումնասիրվել է արանա-մեթիլուետինոատի հակաու-
ոուցրային էֆեկտի կախվածությունը նրա դոզայից և ներարկման եղանա-
կից:

Հալտնաբերվել է, որ ուսումնասիրված նյութի մեծ դոզաները և հատ-
կապես ներորովայնային և պերորալ եղանակները բարենպաստ պայմաններ են
ստեղծում ուռուցքի հետաճման համար:

DEPENDENCE OF ANTITUMOUR ACTION ON THE WAY
OF ADMINISTRATION AND THE SUMMARY
DOSE OF TRANS-METHYLRETINOATE

V. I. NOSDRIN, S. M. SUBBOTIN, M. Z. BAKSHINIAN, G. A. KOSOLAPOV

It has been shown that intraperitoneal and especially peroral ways
of all trans-methylretinoate (MR) administration are the most efficient
in the inhibition of the growth of carcinoma RS-1 in Wistar rats. The
inhibitory effect of intraperitoneally administered MR on the transplanted
tumour PRJ in mice F₁ (CBA×C57BL/6) is growing in a lineal correla-
tion with the substance's dose. The last phenomenon is shown to be
dependant on the intensity of tumour growth, and thus is more evident
when the tumour grows slower.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Афанасьев Ю. И., Ноздрин В. И., Бахшиян М. З. и др. Бюлл. exper. биол., 4, 7, 1982.
2. Афанасьев Ю. И., Ноздрин В. И. В кн.: Биологические механизмы гистогенезов. М., 167, 1979.
3. Афанасьев Ю. И., Ноздрин В. И., Перилов А. А. Вопр. онкол., 12, 84, 1979.
4. Бахшиян М. З., Ноздрин В. И. Биол. ж. Армения, 34, 1, 55, 1981.
5. Бахшиян М. З., Ноздрин В. И. Биол. ж. Армения, 34, 5, 473, 1981.
6. Ноздрин В. И., Субботин С. М. Вопр. онкол., 9, 96, 1983.
7. Ноздрин В. И., Бахшиян М. З., Азчаурян А. В., Артюхина Н. Я. Биол. ж. Армения, 35, 4, 299, 1982.
8. Bichler E., Doxenbichler G. Cancer, 49, 619, 1982.
9. Bourne G. H. In: Tissue repair and regeneration. Amsterdam, Elsevier North Hol-
land biomedical press., 211, 1981.
10. Ferrando P. Bull. Acad. Nat. Med., 165, 503, 1981.
11. Newton D. L., Henderson W. R., Sporn M. B. Cancer Res., 40, 3413, 1980.
12. Rhodes J., Oliver S. Immunology, 40, 467, 1980.
13. Zerlanth G., Gmelner B. Acta vitaminol. Enzymol., 4, 227, 1982.