

УДК 616-006.04

Влияние меглюмина акридонацетата на развитие экспериментальной аденокарциномы толстой кишки и опухоль-ассоциированных изменений системы крови у мышей линии BALB/c

Трашков А.П.^{1,2}, Коваленко А.Л.³, Дрогомирецкая Е.И.¹, Бараков Я.Д.², Хотин М.Г.⁴, Калатанова А.В.¹, Кравцова А.А.¹, Пушкина Е.А.¹, Васильев А.Г.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Петербургский институт ядерной физики имени Б.П. Константинова» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт». 188300, Ленинградская обл., Гатчина, мкр. Орлова роща, д. 1

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт эволюционной физиологии и биохимии имени И.М. Сеченова» Российской академии наук. 194223, Санкт-Петербург, проспект Тореза, д. 44

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт токсикологии» Федерального медико-биологического агентства России. 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 1

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт цитологии» Российской академии наук. 194064, Россия, г. Санкт-Петербург, пр. Тихорецкий, д. 4.

По мере своего роста злокачественные новообразования оказывают выраженное токсическое воздействие на работу всех органов и тканей организма, способствуя развитию разнообразной сопутствующей патологии, изменяя тактику лечения и ухудшая прогноз заболевания. Дополнительным фактором, усиливающим степень тяжести сопутствующей патологии или провоцирующим обострение хронических заболеваний, являются проводимые лечебные процедуры, в том числе, цитостатическая терапия. Это определяет актуальность комплексной оценки лекарственных препаратов, применяющихся в онкологии, в отношении влияния и на опухолевый процесс, и на работу систем жизнеобеспечения организма. **Цель исследования:** комплексный анализ влияния на развитие экспериментальной опухоли и состояние системы крови потенциального противоопухолевого средства – меглюмина акридонацетата, в том числе, на фоне цитостатической терапии. **Материалы и методы.** Исследование проведено на 256 самцах мышей линии BALB/c. В качестве модели опухолевого процесса использовали аденокарциному толстой кишки (АКАТОЛ). Экспериментальную химиотерапию проводили на 2-е и 5-е сутки после трансплантации опухоли препаратом циклофосфан в дозе 175 мг/кг массы тела. Меглюмина акридонацетат применяли ежедневно в дозе 100 мг/кг на протяжении 5 суток после трансплантации АКАТОЛ. Оценивали динамику роста опухоли и её метастатическую активность. Осуществляли общий клинический анализ крови. **Результаты.** Циклофосфан оказал выраженное ингибирующее действие на рост первичного опухолевого узла АКАТОЛ и процесс распространения новообразования в организме животного. При этом наблюдалось сильное гемотоксическое действие цитостатической терапии, имеющее временный, краткосрочный характер. Включение в экспериментальную схему лечения меглюмина акридонацетата потенцировало терапевтические эффекты циклофосфана и в значительной степени нивелировало его токсическое действие в отношении системы крови. На фоне монотерапии новообразования меглюмина акридонацетатом наблюдалось выраженное ингибирование метастазирования АКАТОЛ и увеличение продукции форменных элементов крови. **Выводы.** Включение меглюмина акридонацетата в схему терапии циклофосфаном экспериментальной модели колоректального рака усиливает эффективность цитостатика и улучшает профиль его безопасности в отношении влияния на состояние системы крови. Монотерапия новообразования меглюмина акридонацетатом показала умеренный терапевтический эффект в отношении роста опухолевого узла и клинически значимый эффект в отношении ингибирования интенсивности метастазирования опухоли.

Ключевые слова: меглюмина акридонацетат; опухоль; АКАТОЛ; циклофосфан; колоректальный рак; форменные элементы крови; противоопухолевая терапия.

Для цитирования: Трашков А.П., Коваленко А.Л., Дрогомирецкая Е.И., Бараков Я.Д., Хотин М.Г., Калатанова А.В., Кравцова А.А., Пушкина Е.А., Васильев А.Г. Влияние меглюмина акридонацетата на развитие экспериментальной аденокарциномы толстой кишки и опухоль-ассоциированных изменений системы крови у мышей линии BALB/c. *Патогенез*. 2019; 17(2): 51-61

DOI: 10.25557/2310-0435.2019.02.51-61

Для корреспонденции: Трашков Александр Петрович, e-mail: alexandr.trashkov@gmail.com

Финансирование: Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 08.01.2019

Effect of meglumine acridonacetate on growth of experimental colon adenocarcinoma and tumor-associated changes in the blood of BALB/c mice

Trashkov A.P.^{1,2}, Kovalenko A.L.³, Dragomiretskaya E.I.¹, Barakov Ya.D.², Khotin M.G.⁴, Kalatanova A.V.^{1,2}, Kravtsova A.A.¹, Pushkina E.A.¹, Vasiliev A.G.¹

¹ B.P. Konstantinov Petersburg Institute of Nuclear Physics, Orlova Roshcha Microdistrict 1, Gatchina of the Leningrad Region 188300, Russian Federation

² I.M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences, Prospekt Toreza 44, St. Petersburg 194223, Russian Federation

³ Institute of Toxicology of the Federal Biomedical Agency of Russia, Bekhtereva Str. 1, St. Petersburg 192019, Russian Federation

⁴ Institute of Cytology of the Russian Academy of Science, Tikhoretsky Prospekt 4, St. Petersburg 194064, Russian Federation

*Growing malignant tumors exert a pronounced toxic effect on all organs and tissues. Thereby, they contribute to various concomitant pathology, change the treatment tactics, and aggravate prognosis for the disease. The treatment itself, specifically a cytotoxic therapy, may also worsen the associated pathology and provoke exacerbation of chronic conditions. These factors determine a need for complex assessment of the drugs used in oncology, both regarding their effect on the neoplasm and side effects on functioning of vital organ systems. **Aim:** Complex evaluation of the effect of a candidate antitumor drug, meglumine acridonacetate, on experimental tumor growth and the blood system, including the effect on the background of cytostatic therapy. **Material and methods.** The study was performed on 256 male BALB/c mice. Colon adenocarcinoma (CAC) was used as an experimental model of tumor growth. The experimental chemotherapy with cyclophosphane (175 mg/kg) was administered on days 2 and 5 of tumor implantation. Meglumine acridonacetate (100 mg/kg) was administered daily for 5 days after the CAC implantation. The studied parameters included the tumor growth rate and metastatic activity. Clinical blood tests were also performed. **Results.** Cyclophosphane exerted a pronounced inhibitory effect on the growth of CAC primary node and tumor dissemination. The cytostatic therapy produced a severe but brief hemotoxic effect. Addition of meglumine acridonacetate to the experimental treatment plan potentiated the therapeutic effect of cyclophosphane and considerably compensated for its hemotoxic effect. The monotherapy with meglumine acridonacetate significantly inhibited CAC metastasis and stimulated hematopoiesis. **Conclusion:** Supplementation of the cyclophosphane treatment plan with meglumine acridonacetate enhanced the cytostatic efficacy and improved its safety with respect of the blood system. The meglumine acridonacetate monotherapy exerted a moderate therapeutic effect on tumor growth and a clinically significant inhibitory effect on tumor metastasis.*

Key words: meglumine acridonacetate; tumor; CAC; cyclophosphane; colorectal cancer; blood cells; antitumor therapy.

For citation: Trashkov A.P., Kovalenko A.L., Dragomiretskaya E.I., Barakov Ya.D., Khotin M.G., Kalatanova A.V., Kravtsova A.A., Pushkina E.A., Vasiliev A.G. [Effect of meglumine acridonacetate on growth of experimental colon adenocarcinoma and tumor-associated changes in the blood of BALB/c mice]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2019; 17(2): 51-61 (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2019.02.51-61

For correspondence: Trashkov Alexander Petrovich, **e-mail:** alexandr.trashkov@gmail.com

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 08.01.2019

Введение

Несмотря на совершенствование методов ранней диагностики злокачественных новообразований, техники и тактики оперативного удаления опухолей и их метастазов, увеличение количества противоопухолевых препаратов с различными механизмами действия, результаты терапии онкологических заболеваний в большинстве случаев остаются на неприемлемо низком уровне. Значительный «вклад» в снижение эффективности проводимого лечения вносят паранеопластические синдромы — результат воздействия на организм опухолевых клеток, а также различные сопутствующие заболевания, обострение и/или рецидив которых провоцируется факторами агрессии как самой растущей опухоли, так и противоопухолевой терапии. В свою очередь, развитие сопутствующей патологии приводит к изменению тактики лечения (вынуждает уменьшить дозу цитостатического препарата и/или произвести его замену, изменить схему терапии, или к невозможности оперативного вмешательства и т.п.) и, в конечном счете, к ухудшению прогноза заболевания.

Большой удельный вес в спектре сопутствующей патологии имеют заболевания крови, в частности, различные опухоль-ассоциированные анемии, нарушения работы системы гемостаза, качественные и количественные изменения лейкоцитарной формулы [1, 2]. Гематологические паранеопластические синдромы часто выступают в качестве первых признаков развития заболевания и нуждаются в точной и своевременной диагностике, профилактике и лечении [3]. Этиология и патогенез этих нарушений довольно многообразны и, в значительной степени, определяются факторами агрессии растущего новообразования (цитокины, гормоны, протеолитические ферменты, контактная активация тромбоцитов, замещение областей гемопоэза и т.д.), дисметаболическими изменениями (дефицит железа, витаминов группы В, незаменимых аминокислот) и недостаточным и/или извращенным ответом иммунной системы на развитие опухоли (цитокиновый дисбаланс, угнетение продукции колониестимулирующих

факторов, аутоиммунные процессы). Существенное увеличение выраженности проявлений гематологических нарушений наблюдается при проведении противоопухолевой терапии [4].

Помимо очевидных клинически значимых последствий нарушений работы системы крови – анемии, нейтропении, тромбозов и других патологических синдромов, зачастую являющихся непосредственной причиной смерти онкологических пациентов, этот процесс приводит к усилению механизмов опухолевой прогрессии и ускорению метастазирования новообразования [2, 5, 6]. При гематогенном метастазировании опухолевая клетка способна потенцировать формирование микротромба и вовлекаться в его структуру, что увеличивает вероятность прикрепления её к сосудистой стенке, давая, таким образом, начало метастазу опухоли. Кроме того, микротромб «экранирует» неопластическую клетку от элиминирующего действия факторов крови (система комплемента, иммуноглобулины, лейкоциты).

Важная роль нарушений работы системы крови в патогенезе опухолевого процесса, выявление нарушений гематологических механизмов уже на ранних сроках развития заболевания и высокая частота осложнений у пациентов онкологического профиля остро ставят вопросы о методах профилактики и лечения этих состояний [6, 7], и о необходимости комплексной оценки вновь разрабатываемых средств противоопухолевой терапии, с учетом их потенциального влияния на гемопоэз и физиологию форменных элементов крови в периферическом кровотоке [2].

Большое значение имеет и обратный процесс доклинической и клинической разработки – оценка влияния различных лекарственных препаратов, применяющихся в качестве сопроводительной терапии при лечении сопутствующей патологии и осложненных онкологических заболеваний, на течение опухолевого процесса [4, 8], и, в частности, противовирусных препаратов, созданных на основе аналогов высокоцитоксичных акридинов (Циклоферон, Неовир), широко применяющихся для лечения инфекционных заболеваний в онкологии [9] и оказывающих существенное влияние на гемопоэз.

Учитывая вышеизложенное, мы полагали необходимым произвести анализ качественных и количественных изменений состава форменных элементов крови (наиболее доступного и интегрального клинического показателя состояния системы крови) при экспериментальной терапии аденокарциномы толстой кишки у мышей (АКАТОЛ) потенциальным противоопухолевым средством – меглюмина акридонатацетатом (МАУК).

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на 256 самцах мышей линии BALB/c, разведения специализированного питомника – Филиал «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России. Масса тела животных на момент включения в исследование составляла 22–24 г. Содержание, пи-

тание, выведение животных из эксперимента и утилизация биологических отходов проводились в соответствии с российскими и международными нормативными актами, регламентирующими работу с лабораторными животными, и правилами биоэтики.

Для моделирования опухолевого процесса был использован штамм аденокарциномы толстой кишки (АКАТОЛ) полученной из ЦКП «Коллекция культур клеток позвоночных» (ИНЦ РАН). Выбор тест-системы обусловлен ее удовлетворительными темпами развития и распространения в организме животного с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем, а также высокой биологической эквивалентностью онкологическим заболеваниям у человека (колоректальный рак) [10]. Воспроизведение новообразования производили общепринятым способом, посредством прямой трансплантации злокачественных клеток, полученных от животных-опухоленосителей, в объеме 0,2 мл взвеси опухолевой массы в 0,9% растворе натрия хлорида в соотношении 1:10, подкожно в область правого бока.

Были выделены 5 экспериментальных групп:

– «Контроль» – здоровые, интактные мыши для определения референсных показателей системы крови ($n = 12$),

– «АКАТОЛ» (патогенез) – животные, которым была трансплантирована аденокарцинома толстой кишки с последующим анализом показателей ее роста и развития и оценкой изменений системы крови,

– «Циклофосфан» (ЦФН) – животные, которым на 2-е и 5-е сутки после трансплантации АКАТОЛ вводили препарат Циклофосфан,

– «МАУК» – животные, которым была трансплантирована опухоль и начиная со 2-х суток на протяжении 5 суток от начала эксперимента вводили меглюмина акридонатацетат,

– «Циклофосфан+МАУК» – животные, которым была трансплантирована опухоль и применялась комплексная терапия противоопухолевым препаратом Циклофосфан и исследуемым препаратом МАУК.

Каждая группа животных с трансплантированной аденокарциномой толстой кишки включала в себя 61 мышь и была разделена на 2 подгруппы, в которых оценивали: (1) – продолжительность жизни мышей ($n = 25$), (2) – изучаемые онкологические и гемостазиологические показатели в контрольных точках исследования ($n = 36$).

Введение противоопухолевого препарата «Циклофосфан» (ОАО «Биохимик», Россия) производилось интраперитонеально, в растворе 0,9% натрия хлорида на 2-е и 5-е сутки после трансплантации опухоли. Объем введения – 0,5 мл. Доза вводимого препарата – 175 мг/кг массы тела животного.

Исследуемое соединение МАУК получали путем смешения *ex tempore* 0,9% раствора натрия хлорида и препарата «Циклоферон» (ООО «НТФФ ПОЛИСАН», Россия), представляющего собой чистый раствор меглюмина акридонатацетата. Введение МАУК производилось внутривенно, медленно (скорость

введения — до 0,5 мл/мин), ежедневно на протяжении 5 суток от момента начала эксперимента. Первое введение препарата производилось через 45 мин после трансплантации опухоли. Объем введения — 0,5 мл. Доза вводимого препарата — 100 мг/кг массы тела животного.

Оценивали следующие показатели развития новообразования:

— Динамика роста опухолевого узла (изменение объема узла в контрольных точках исследования; три взаимоперпендикулярных размера — $a \times b \times c$; см³).

— Торможение роста опухоли (ТРО), по формуле:
$$\text{ТРО}(\%) = \left[\frac{V_{\text{контроль}} - V_{\text{опыт}}}{V_{\text{контроль}}} \right] \times 100\%$$

где V — объем опухоли в см³; клинически значимый уровень ТРО > 50%.

— Средняя продолжительность жизни (СПЖ) животных (сутки).

— Увеличение продолжительности жизни, по формуле:

$$\text{УПЖ}(\%) = \left[\frac{\text{СПЖ}(\text{опыт}) - \text{СПЖ}(\text{контроль})}{\text{СПЖ}(\text{контроль})} \right] \times 100\%$$

клинически значимый уровень УПЖ > 25%.

— Частота метастазирования опухоли (по органам) — % животных с метастазами по отношению к общему количеству животных в группе.

— Среднее число метастазов на одно животное, имеющее метастазы, в каждой группе (по органам).

— Индекс ингибирования метастазирования (ИИМ), по формуле:

$$\text{ИИМ}(\%) = \left[\frac{A_k \times B_k - (A \times B)}{A_k \times B_k} \right] \times 100\%$$

где A_k и A — частота метастазирования в органы у животных контрольной группы и опытной; B_k и B — среднее число метастазов в органе одного животного в контрольной и опытной группах, клинически значимый уровень > 75%.

Контрольными точками исследования являлись 14-е, 28-е и 42-е сутки от момента трансплантации опухоли. Для анализа гематологических показателей была выделена дополнительная контрольная точка — 7-е сутки от момента трансплантации АКАТОЛ (день окончания терапии МАУК).

Взятие крови производили в начале светового периода суток, без предварительного ограничения доступа животных к корму и воде, в соответствии с ранее разработанной и апробированной методикой. Взятие крови осуществляли в одноразовые шприцевые системы с антикоагулянтом (ЭДТА), мануальным методом из хвостовых вен животного. После окончания процедуры взятия крови, *ex tempore* проводился гематологический анализ.

После окончания процедуры взятия крови (14-е, 28-е и 42-е сутки) проводили полную некропсию животного и оценивали размеры опухоли и ее распространенность в организме. Макроскопические измененные лимфатические узлы и печень изучали при помощи бинокулярной лупы (десятикратное увеличение) и при наличии оснований осуществляли гистологический анализ общепринятым способом, с

подготовкой микропрепаратов и окраской гематоксилин-эозином с целью верификации метастазов новообразования.

Общий клинический анализ и субпопуляционный анализ форменных элементов крови производили при помощи гематологического анализатора «MicroCC-20Plus(V) ветеринарная версия». Оценивали следующие показатели: гематокрит (HCT), гемоглобин (HGB), эритроциты (RBC), эритроцитарный анизоцитоз (RDW), средний объем эритроцита (MCV), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), лейкоциты (WBC) и их популяции (LYM, MON, GRA), тромбоциты (PLT), средний объем тромбоцита (MPV). Дополнительно, методом микроскопии в мазке крови была проведена оценка уровня ретикулоцитов (RTC).

Статистическую обработку производили при помощи пакета программ SPSS for Windows 22.0. Данные приведены в виде $M \pm m$ (средняя арифметическая \pm ошибка средней арифметической). Проверка характера распределения данных производилась расчетом критерия Колмогорова-Смирнова. Сравнение средних величин количественных данных независимых выборок производили при помощи t-критерия Стьюдента. Анализ качественных данных производили путем расчета χ^2 -критерия Пирсона. Точные доверительные интервалы (ДИ) для долей вычисляли по методу Клоппера-Пирсона с помощью свободно доступной программы Confint. Достоверным уровнем отличий считали вероятность не менее 95% ($p < 0,05$), что является стандартом в медико-биологических исследованиях.

Результаты исследования и их обсуждение

При указанном выше объеме трансплантируемого опухолевого материала новообразование развивалось у всех животных, включенных в исследование. Для АКАТОЛ было характерно относительно медленное развитие, динамика роста первичного опухолевого узла приведена в **табл. 1**.

Цитостатическая терапия АКАТОЛ была клинически эффективной. На 14-е сутки эксперимента на фоне применения циклофосфана наблюдалось выраженное торможение роста опухоли до 55% ($p = 0,062$). Замедление развития АКАТОЛ под действием цитостатика прослеживалось на всем протяжении периода наблюдений, но в контрольных точках, более отдаленных от момента окончания терапии, это влияние было меньшим и не достигало клинически значимого уровня (**табл. 1**).

Монотерапия МАУК не оказала значительного эффекта на используемой модели опухолевого процесса. Вместе с тем, заслуживает внимания факт существенного снижения темпов нарастания объема первичного узла АКАТОЛ в этой группе животных на 42-е сутки (окончание наблюдений), практически сопоставимого с аналогичным показателем в группе мышей, получавших цитостатическое лечение ($p = 0,830$; **табл. 1**).

Сочетанное применение циклофосфана и МАУК

оказало сильное и пролонгированное воздействие на динамику роста АКАТОЛ (табл. 1). И на 14-е сутки, и на 28-е сутки исследования торможение роста опухоли при одновременном действии этих двух препаратов достоверно достигало клинически значимого уровня и составляло 64% ($p = 0,010$) и 55% ($p = 0,009$), соответственно. Такое выраженное замедление развития АКАТОЛ на начальных этапах роста новообразования способствовало высоким значениям ТРО и в отсроченный период наблюдений. На 42-е сутки эксперимента этот показатель у мышей этой группы составил 40% ($p = 0,005$), при этом статистически значимого снижения среднего объема опухолевого узла по сравнению с группой животных, получавших только цитостатическую терапию, отмечено не было ($p = 0,100$; табл. 1).

Введение животным исследуемого и цитостатического препаратов как в режиме монотерапии, так и совместно, приводило к замедлению не только темпов роста первичного узла АКАТОЛ в области трансплантации клеток новообразования, но и к существенному, клинически значимому замедлению интенсивности распространения опухоли в организме животных (табл. 2).

Уже на 14-е сутки эксперимента более чем у половины животных были зарегистрированы метастазы в лимфатические узлы и печень, что подтверждает данные литературы о смешанном лимфогенном и гематогенном характере распространения АКАТОЛ в организме [11, 12]. К окончанию периода наблюдений (42-е сутки) у всех животных, не получавших лечение, были выявлены метастазы в лимфатических узлах; метастазы в печени были выявлены у 70% мышей этой группы (табл. 2).

При применении циклофосфана наблюдалось полное отсутствие метастазов АКАТОЛ в печень и умеренное снижение интенсивности метастазирования в лимфатической системе более чем на 40% ($\chi^2 = 0,686$; $p = 0,408$) на 14-е сутки развития опухоли. В отсроченный период наблюдений терапевтический эффект цитостатика постепенно ослабевал и на 42-е сутки исследования показатели метастатической

активности новообразования были полностью сопоставимы с результатами, полученными в группе нелеченных животных.

Монотерапия опухолевого процесса меглюмина акридонацетатом оказалась неожиданно эффективной в отношении ингибирования метастазирования АКАТОЛ (табл. 2). На 14-е сутки эксперимента метастазы новообразования в лимфатические узлы у мышей, получавших этот препарат, регистрировались в 25% случаев, что было достоверно ниже, чем в группе нелеченных животных ($\chi^2 = 4,196$; $p = 0,041$). При этом метастазирование опухоли гематогенным путем было практически полностью заблокировано – наблюдался единичный метастаз в печени у одного животного (табл. 2). На 28-е сутки исследования высокий антиметастатический эффект МАУК сохранялся. У всех животных этой группы наблюдались метастазы в лимфатической системе. Однако, среднее количество верифицированных метастазов в лимфатических узлах было достоверно в 2,5 раза меньше, чем в группе нелеченных мышей ($p = 0,009$), и в 1,7 раза меньше, чем у мышей, получавших циклофосфан ($p = 0,038$). ИИМ АКАТОЛ в лимфатических узлах на фоне терапии МАУК составлял в указанный период наблюдений 60%.

Гематогенное распространение АКАТОЛ на 28-е сутки исследования в группе животных, получавших монотерапию МАУК, также было существенно ослаблено. Метастазы в печени регистрировались только у 27% животных, что было значительно ниже, чем в группе нелеченных мышей ($\chi^2 = 3,104$; $p = 0,079$); ИИМ достигал клинически значимого уровня и составлял 82% (табл. 2). К 42-м суткам эксперимента наблюдалось умеренное ослабление антиметастатического эффекта применения МАУК – ИИМ в лимфатической системе составлял 25%, ИИМ в печени – 72,8%.

Сочетанное применение МАУК и цитостатического препарата оказало наибольшее антиметастатическое действие в отношении АКАТОЛ (табл. 2). На 14-е сутки исследования единичные метастазы опухоли в лимфатических узлах были зарегистрированы у 17% животных этой группы, что было достоверно

Таблица 1.

Влияние меглюмина акридонацетата и цитостатической терапии на рост первичного опухолевого узла экспериментальной аденокарциномы толстой кишки (АКАТОЛ) у подопытных мышей

Группы	Объем опухоли (см ³), n / [ТРО]		
	14-е сутки	28-е сутки	42-е сутки
АКАТОЛ	1,1 ± 0,22 n = 12	7,6 ± 1,34 n = 9	17,0 ± 1,65 n = 7
Циклофосфан (ЦФН)	0,5 ± 0,1 n = 12 / [55%] ²	5,3 ± 1,5 n = 9 / [30%]	12,2 ± 1,4 n = 7 / [28%]
Меглюмина акридонацетат (МАУК)	0,9 ± 0,2 n = 12 / [18%]	6,6 ± 1,0 n = 11 / [13%]	12,7 ± 1,5 n = 6 / [25%]
ЦФН + МАУК	0,4 ± 0,1 ¹ n = 12 / [64%] ²	3,4 ± 0,6 ¹ n = 10 / [55%] ²	10,2 ± 0,4 ¹ n = 9 / [40%]

Примечание: ТРО – торможение роста опухоли, 1 – отличия от среднего значения группы «АКАТОЛ» статистически значимы ($p < 0,05$), 2 – торможение роста опухоли клинически значимо (>50%).

ниже показателей группы «АКАТОЛ» в среднем в 4 раза ($\chi^2 = 6,717$; $p = 0,013$). При этом, в указанный период наблюдений, метастазов в печень не наблюдалось ни в одном случае. На 28-е сутки эксперимента (14-е сутки после окончания терапии МАУК) в группе животных, получивших сочетанное лечение циклофосфаном и МАУК, сохранялось статистически значимое ослабление метастатической активности АКАТОЛ. ИИМ опухоли в лимфатической системе составлял 77,6%; ИИМ в печени – 89,8%.

Влияние вышеуказанной комбинации препаратов на распространение АКАТОЛ в организме прослеживалось на всем протяжении исследования и к моменту окончания наблюдений ИИМ в печень составлял 78,9%, что является клинически значимым уровнем. В рамках нашего исследования не представ-

ляется возможным дать исчерпывающее объяснение наблюдаемому феномену ингибирования развития АКАТОЛ на протяжении 7 недель после окончания терапии новообразования циклофосфаном в сочетании с МАУК. На наш взгляд, имеет место существенное в клиническом отношении наложение эффектов исследуемых препаратов, что является основанием для проведения расширенных исследований механизмов антиметастатического действия.

Выраженная противоопухолевая и антиметастатическая активности исследуемых препаратов отразилась на интегральном показателе терапевтического действия – увеличении средней продолжительности жизни животным (табл. 3).

Лечение АКАТОЛ циклофосфаном способствовало достоверному, клинически значимому увеличе-

Таблица 2.

Влияние меглumiна акридоначетата и цитостатической терапии на интенсивность метастазирования аденокарциномы толстой кишки у мышей

Группа (N)	Количество мышей с метастазами				Среднее число метастазов ($M \pm m$)	ИИМ (%)
	орган	n	%	95% ДИ		
14-е сутки						
АКАТОЛ (12)	л/у	8	67	34,9-90,1	$1,5 \pm 0,3$	----
	печень	6	50	21,1-78,9	$1,3 \pm 0,2$	----
Циклофосфан – ЦФН (12)	л/у	6	50	21,1-78,9	$1,2 \pm 0,2$	40,3
	печень	0	0	0	0	----
Меглumiна акридоначетат – МАУК (12)	л/у	3	25 ¹	5,5-57,2	1 – const.	----
	печень	1	8 ¹	0,2-38,5	1 – const.	----
ЦФН + МАУК (12)	л/у	2	17 ¹	2,1-48,4	1 – const.	----
	печень	0	0	0	0	----
28-е сутки						
АКАТОЛ (9)	л/у	9	100	→ 100	$5,0 \pm 0,9$	----
	печень	6	67	29,9-92,5	$3,8 \pm 0,5$	----
Циклофосфан – ЦФН (9)	л/у	9	100	→ 100	$3,4 \pm 0,6$	32,0
	печень	4	44	13,7-78,8	$2,3 \pm 0,6$	60,2
Меглumiна акридоначетат – МАУК (11)	л/у	11	100	→ 100	$2,0 \pm 0,5^{1,2}$	60,0
	печень	3	27	6,0-61,0	$1,7 \pm 0,3^1$	82,0 ³
ЦФН + МАУК (10)	л/у	7	70	34,8-93,3	$1,6 \pm 0,4^{1,2}$	77,6 ³
	печень	2	20 ¹	2,5-55,6	$1,3 \pm 0,3^1$	89,8 ³
42-е сутки						
АКАТОЛ (7)	л/у	7	100	→ 100	$10,0 \pm 1,4$	----
	печень	5	71	29,0-96,3	$4,4 \pm 1,1$	----
Циклофосфан – ЦФН (7)	л/у	7	100	→ 100	$7,4 \pm 1,1$	26,0
	печень	5	71	29,0-96,3	$2,4 \pm 1,0$	45,5
Меглumiна акридоначетат – МАУК (6)	л/у	6	100	→ 100	$7,5 \pm 1,2$	25,0
	печень	3	50	11,8-88,2	$1,7 \pm 0,3$	72,8
ЦФН + МАУК (9)	л/у	9	100	→ 100	$6,6 \pm 1,5$	34,0
	печень	3	33	7,5-70,1	$2,0 \pm 1,0$	78,9 ³

Примечание: N – объем выборки, n – абсолютное количество мышей с метастазами, ИИМ – индекс ингибирования метастазирования, л/у – лимфатические узлы, 1 – отличия от значения группы «АКАТОЛ» статистически значимы ($p < 0,05$), 2 – отличия от значения группы «Циклофосфан» статистически значимы ($p < 0,05$), 3 – ингибирование метастазирования опухоли клинически значимо ($> 75\%$).

нию продолжительности жизни мышей в среднем на 27% ($p = 0,008$), в сравнении с показателями группы нелеченных животных. Усиление противоопухолевой активности цитостатика путем добавления в схему терапии МАУК закономерно приводило к дополнительному увеличению оцениваемого показателя, в среднем на 17% по сравнению с группой животных, получавших только циклофосфан ($p = 0,053$). Монаотерапия аденокарциномы толстой кишки АКАТОЛ оказалась менее эффективной в отношении увеличения продолжительности жизни животных – показатель УПЖ животных в этой группе составлял $50,2 \pm 3,2$ суток, что на 13% превышало результаты в группе нелеченных мышей ($p = 0,177$).

В рамках настоящего исследования представляется затруднительным дать исчерпывающие объяснения наблюдаемому снижению скорости развития опухоли под действием МАУК. Тем не менее, можно предположить, что ключевым механизмом, обеспечивающим противоопухолевое и антиметастатическое действие МАУК при использовании модели колоректального рака, в том числе, при совместном применении с циклофосфаном, является прямое активирующее действие МАУК на эффекторы иммунной системы, прежде всего, за счет увеличения эндогенной продукции интерферона-гамма (IFN- γ). Подобный эффект доказан многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями [13, 14]. Высокая концентрация IFN- γ помимо прямого ингибирующего действия на пролиферацию и миграцию опухолевых клеток [15], вызывает рост экспрессии антигенов на их цитоплазматической мембране [16], что, в свою очередь, способно привести к увеличению иммуногенности опухолевой ткани и, как следствие, к дополнительной активации иммунной системы.

Иммуномодулирующий эффект МАУК особенно важен, на наш взгляд, при проведении цитостатической терапии, приводящей к выраженной иммуносупрессии. Наше исследование показывает, что применение МАУК, не изменяя профиль безопасности стандартного цитостатика – циклофосфана, способствует увеличению эффективности лечения, вероятно, за счет быстрого увеличения продукции IFN- γ и восстановления состояния иммунной системы в целом. Это предположение обосновано данными многочисленных работ других авторов [9, 13, 15];

кроме того, с ним согласуются и полученные нами в рамках данного исследования результаты анализа изменений со стороны системы крови подопытных животных при проведении терапии АКАТОЛ, приводимые ниже.

Рост новообразования и использованное лечение оказывали существенное влияние на состояние системы крови (табл. 4). По мере развития АКАТОЛ у подопытных животных наблюдалось умеренное прогрессивное снижение гематокрита. Уже на 28-е сутки эксперимента этот показатель в крови мышей, не получавших лечение, достоверно отличался от контрольных значений в среднем на 6,6% ($p = 0,018$). При этом среднее количество эритроцитов крови, вносящих основной вклад в величину гематокрита, также имело выраженную тенденцию к уменьшению, но было подвержено в нашем исследовании сильной вариабельности. К окончанию периода наблюдений уровень эритроцитов у животных с АКАТОЛ был в среднем на 8,5% ниже, чем у интактных мышей ($p = 0,064$).

На этом фоне отмечалось уменьшение как общего содержания гемоглобина в крови животных, так и его содержания в эритроцитах (табл. 4). На 42-е сутки развития опухоли концентрация гемоглобина в крови нелеченных мышей составляла $140,9 \pm 3,6$ г/л, а среднее содержание гемоглобина в эритроците – $16,5 \pm 0,4$ пг, что было ниже контрольных значений на 14,5 г/л ($p = 0,027$) и 2,4 пг ($p = 0,005$), соответственно.

Снижение содержания эритроцитов и гемоглобина в крови животных при развитии аденокарциномы толстой кишки носило, как указано выше, умеренный характер и не сопровождалось активацией работы органов гемопоэза, что подтверждается отсутствием значимых изменений уровня ретикулоцитов крови, показателей эритроцитарного анизоцитоза и среднего объема эритроцитов на протяжении большей части периода наблюдений (табл. 4).

Общее количество лейкоцитов в крови мышей с АКАТОЛ колебалось в ходе проведения эксперимента незначительно, и во всех контрольных точках исследования этот показатель был сопоставим с контрольными значениями (табл. 4). Изменения относительной лейкоцитарной формулы носили умеренный характер и заключались в синхронном снижении к 42-м суткам эксперимента содержания лимфоцитов (в среднем на 11,5%, $p = 0,016$) и увеличении содер-

Таблица 3.

Влияние меглюмина акридоната и цитостатической терапии на продолжительность жизни у мышей с аденокарциномой толстой кишки

Группа	Продолжительность жизни (сутки)	УПЖ (%)
АКАТОЛ	$44,4 \pm 3,0$	---
Циклофосфан (ЦФН)	$56,4 \pm 3,1^1$	27 ²
Меглюмина акридонат (МАУК)	$50,2 \pm 3,2$	13
ЦФН + МАУК	$66,2 \pm 3,5^1$	49 ²

Примечание: УПЖ – увеличение продолжительности жизни, 1 – отличия от среднего значения группы «АКАТОЛ» статистически значимы ($p < 0,05$), 2 – увеличение продолжительности жизни клинически значимо ($>25\%$).

жания гранулоцитов в крови подопытных животных (в среднем на 10,4%, $p = 0,010$). При этом существенных изменений содержания моноцитов в крови мышей не отмечалось.

Динамика изменений содержания тромбоцитов в крови мышей при развитии АКАТОЛ и их качественные показатели на всем протяжении исследования находились в пределах референсных значений, принятых в лаборатории, и были сопоставимы с контрольными значениями (табл. 4).

Противоопухолевая терапия циклофосфаном в дозе 175 мг/кг массы тела оказывала существенное влияние на состояние системы крови животных. При этом токсическое действие цитостатика имело транзиторный характер и его проявления наблюдались преимущественно в первые две недели исследования. На 7-е сутки исследования показатели гематокрита в группе мышей, получавших только цитостатическую терапию, были минимальными и достоверно отличались от значений, полученных в контрольной группе, и от значений группы нелеченных животных (снижение на 9,4% ($p = 0,001$) и 9,3% ($p = 0,004$), соответственно). В этот же период отмечалось и умеренное снижение количества эритроцитов и гемоглобина в крови мышей, которым вводили циклофосфан, достоверно отличающееся показателей групп «Контроль» и «АКАТОЛ» (табл. 4). При этом, в отличие от показателей группы нелеченных животных, у мышей, получавших циклофосфан, уровень гемоглобина снижался существенно медленнее и на 28–42-е сутки исследования был сопоставим с контрольными значениями.

Применяемая для экспериментальной терапии АКАТОЛ доза циклофосфана, оказав временное ингибирующее действие на гемопоэз, не приводила к значительным изменениям работы костного мозга животных, что подтверждается результатами оценки уровня ретикулоцитов в крови мышей этой группы — на всем протяжении исследования он соответствовал контрольным значениям (табл. 4).

Анализ периферических форменных элементов, относящихся к миелоидному компоненту кроветворения, напротив, выявил значительное токсическое действие циклофосфана, имеющее кратковременный характер. На 7-е сутки исследования общее содержание лейкоцитов в крови подопытных мышей, получавших цитостатическую терапию, было достоверно на 60% ($p = 0,001$) и 61% ($p < 0,001$) ниже показателей групп «Контроль» и «АКАТОЛ». Снижение достигалось преимущественно за счет гранулоцитов — в указанной контрольной точке относительное содержание в крови этой группы лейкоцитов было в 1,4 раза ($p = 0,034$) и в 1,5 раза ($p = 0,012$) ниже, чем в контрольной группе и группе животных, не получавших лечение.

Восстановление нормального уровня продукции лейкоцитов в группе мышей, получавших терапию циклофосфаном, наблюдалось уже на 14-е сутки. В указанной контрольной точке исследования и, в течение оставшегося времени эксперимента, уровень

лейкоцитов полностью соответствовал нормальным значениям, а наблюдающиеся изменения лейкоцитарной формулы имели, на наш взгляд, случайный характер.

Аналогичная картина наблюдалась при оценке содержания тромбоцитов в крови животных при проведении лечения АКАТОЛ циклофосфаном. Существенное падение этого показателя на 7-е сутки исследования по сравнению с контрольными значениями (на 45%, $p < 0,001$), быстро компенсировалось до нормального уровня уже к 14-м суткам эксперимента (табл. 4). При этом, зарегистрированный на 28–42-е сутки достоверный уровень отличий содержания тромбоцитов в крови у мышей, получавших цитостатическую терапию, от показателей контрольной группы, на наш взгляд, является артефактом исследования и обусловлен крайне высокой вариативностью этого показателя.

Включение в схему противоопухолевого лечения АКАТОЛ меглюмина акридонатацетата в значительной степени нивелировало токсическое действие циклофосфана (табл. 4). В этой группе животных на 7-е сутки наблюдалось существенно меньшее падение уровня гематокрита, по сравнению с показателями мышей, получавших только цитостатическое лечение ($p = 0,045$). Прежде всего это достигалось путем увеличения содержания ретикулоцитов в периферической крови мышей под действием мАУК (на 17%, $p = 0,025$) и, таким образом, поддерживался нормальный уровень эритроцитов в крови мышей.

Применение мАУК на фоне терапии опухоли циклофосфаном способствовало снижению гранулоцитопении, вызванной цитостатиком (наблюдалось увеличение количества гранулоцитов в указанный период времени в 1,4 раза, $p = 0,041$) и, как следствие, относительному увеличению общего содержания лейкоцитов в крови мышей (в 1,3 раза, $p = 0,002$). Кроме того, в группе животных, получавших лечение обоими изучаемыми препаратами, наблюдалось более быстрое восстановление уровня тромбоцитов в крови. На 7-е сутки исследования этот показатель был статистически значимо в 1,5 раза выше, чем в группе мышей, получавших только циклофосфан ($p = 0,001$).

На наш взгляд, указанная коррекция негативного воздействия циклофосфана на систему крови обусловлена независимым фармакологическим действием меглюмина акридонатацетата, а не продуктами лекарственного взаимодействия изучаемых препаратов. Подтверждением этого являются результаты гематологического анализа, полученные в группе животных с трансплантированной АКАТОЛ и получавших мАУК по схеме монотерапии, которые продемонстрировали выраженную тенденцию к увеличению продукции ретикулоцитов, гранулоцитов и тромбоцитов на фоне введения мАУК, более сильную, ввиду отсутствия токсического влияния алкилирующего агента (табл. 4). В рамках нашего исследования не представляется возможным детально изучить механизмы действия мАУК на продукцию

Гематологические показатели у мышей с аденокарциномой толстой кишки при воздействии меглюмина акридонацетата и цитостатической терапии

Показатель	Сутки	Обследуемые группы				
		Контроль	АКАТОЛ	ЦФН	МАУК	ЦФН+МАУК
HCT, %	7	44,2 ± 1,5	44,1 ± 2,0	34,8 ± 1,5 ^{1,2}	45,6 ± 1,4 ¹	38,8 ± 1,4 ^{1,2,3}
	14		40,3 ± 1,1	39,6 ± 0,9 ¹	42,9 ± 1,5	42,7 ± 1,7
	28		37,6 ± 2,0 ¹	37,3 ± 1,6 ¹	40,2 ± 1,1 ¹	39,0 ± 1,4 ¹
	42		36,4 ± 2,8 ¹	35,7 ± 2,4 ¹	38,0 ± 0,9 ¹	38,3 ± 1,4 ¹
RBC, × 10 ¹² /л	7	8,2 ± 0,2	8,2 ± 0,2	7,3 ± 0,2 ^{1,2}	8,4 ± 0,1 ³	8,0 ± 0,1 ³
	14		8,2 ± 0,1	7,9 ± 0,1	8,3 ± 0,2	7,5 ± 0,7
	28		7,7 ± 0,3	7,7 ± 0,2	7,8 ± 0,2	7,9 ± 0,2
	42		7,5 ± 0,4	7,4 ± 0,4	7,7 ± 0,2	7,9 ± 0,1
HGB, г/л	7	155,4 ± 4,3	153,1 ± 2,6	142,5 ± 2,2 ^{1,2}	154,8 ± 1,6 ³	149,6 ± 1,8 ³
	14		151,6 ± 1,3	149,5 ± 1,7	153,3 ± 2,6	152,6 ± 2,5
	28		142,8 ± 2,4 ¹	144,8 ± 2,0	147,8 ± 2,5	148,4 ± 1,9
	42		140,9 ± 3,6 ¹	143,4 ± 4,4	145,3 ± 2,5	149,1 ± 2,0
MCH, пг/ _{RBC}	7	18,9 ± 0,4	19,1 ± 0,3	18,8 ± 0,3	18,8 ± 0,4	19,0 ± 0,3
	14		18,4 ± 0,4	18,6 ± 0,4	19,3 ± 0,3	19,3 ± 0,4
	28		17,9 ± 0,5	17,9 ± 0,7	18,3 ± 0,4	18,8 ± 0,4
	42		16,5 ± 0,4 ¹	16,6 ± 0,6 ¹	17,1 ± 0,5 ¹	17,3 ± 0,5 ¹
MCV, фл	7	55,8 ± 2,2	53,4 ± 1,9	49,0 ± 1,3 ¹	56,1 ± 1,4 ³	51,8 ± 1,3
	14		54,4 ± 1,2	50,9 ± 0,9 ²	54,9 ± 1,5 ³	53,6 ± 1,7
	28		50,8 ± 2,7	49,6 ± 2,5	52,8 ± 1,4	51,6 ± 1,6
	42		48,4 ± 2,5 ¹	48,2 ± 2,4	48,7 ± 2,3	50,1 ± 0,8
RDW, %	7	15,8 ± 0,3	15,9 ± 0,3	14,8 ± 0,3 ^{1,2}	16,4 ± 0,3 ³	15,3 ± 0,2
	14		15,7 ± 0,2	15,2 ± 0,2	16,0 ± 0,3	15,8 ± 0,4
	28		15,1 ± 0,5	14,9 ± 0,4	15,3 ± 0,2	15,3 ± 0,3
	42		14,7 ± 0,3 ¹	14,8 ± 0,4	15,0 ± 0,4	15,0 ± 0,1
RTC, %/ _{RBC}	7	21,6 ± 1,6	23,3 ± 1,4	18,0 ± 0,8 ²	26,5 ± 1,5 ^{1,3}	21,6 ± 1,2 ³
	14		24,6 ± 1,5	21,9 ± 1,2	25,3 ± 1,7	24,0 ± 1,7
	28		20,9 ± 1,9	21,2 ± 1,9	22,8 ± 1,5	22,2 ± 1,4
	42		19,1 ± 1,7	20,0 ± 1,2	19,5 ± 1,5	19,8 ± 0,6
WBC, × 10 ⁹ /л	7	13,9 ± 1,2	14,2 ± 0,8	8,4 ± 0,4 ^{1,2}	16,1 ± 1,0 ³	11,0 ± 0,6 ^{1,2,3}
	14		12,9 ± 0,9	12,3 ± 0,7	14,5 ± 1,2	14,9 ± 1,0
	28		13,4 ± 1,2	12,5 ± 0,9	13,4 ± 0,7	12,5 ± 0,9
	42		13,2 ± 1,8	12,0 ± 1,2	11,9 ± 0,5	13,0 ± 1,3
LYM, %/ _{WBC}	7	64,6 ± 2,0	62,2 ± 1,9	72,3 ± 3,1 ^{1,2}	49,3 ± 2,2 ^{1,2,3}	63,7 ± 2,4 ³
	14		58,0 ± 2,2 ¹	63,2 ± 2,3	56,8 ± 2,0 ^{1,3}	58,3 ± 2,8
	28		58,2 ± 3,5	55,7 ± 2,4 ¹	57,7 ± 2,3 ¹	57,8 ± 2,7
	42		53,1 ± 3,4 ¹	53,7 ± 3,5 ¹	55,2 ± 2,2 ¹	56,3 ± 2,9 ¹
MON, %/ _{WBC}	7	7,3 ± 0,9	7,0 ± 1,1	6,9 ± 1,4	5,7 ± 1,3	7,2 ± 1,0
	14		8,3 ± 1,5	8,3 ± 2,0	6,8 ± 1,3	7,1 ± 1,7
	28		7,0 ± 1,8	7,0 ± 2,1	6,1 ± 1,3	6,2 ± 1,5
	42		8,4 ± 1,6	6,0 ± 0,9	7,0 ± 1,3	6,4 ± 1,2
GRA, %/ _{WBC}	7	28,1 ± 1,9	30,8 ± 3,4	20,8 ± 2,6 ^{1,2}	45,0 ± 2,6 ^{1,2,3}	29,1 ± 2,9 ³
	14		33,8 ± 2,6	28,6 ± 2,3	36,5 ± 2,2 ^{1,3}	34,7 ± 2,9
	28		34,8 ± 2,7	37,3 ± 1,6 ¹	35,3 ± 2,6 ¹	36,0 ± 2,7 ¹
	42		38,5 ± 2,8 ¹	40,3 ± 3,5 ¹	37,8 ± 2,8 ¹	37,2 ± 2,6 ¹
PLT, × 10 ⁹ /л	7	820,9 ± 42,5	924,0 ± 70,9	531,8 ± 41,4 ^{1,2}	1167,5 ± 121,1 ^{1,2,3}	815,5 ± 64,3 ³
	14		936,7 ± 557,9	776,5 ± 54,7	992,8 ± 48,9 ^{1,3}	945,6 ± 59,2 ³
	28		940,4 ± 63,3	981,2 ± 52,8 ¹	984,6 ± 62,9 ¹	1005,3 ± 68,5 ¹
	42		899,7 ± 80,6	1013,4 ± 82,8 ¹	1044,8 ± 56,4 ¹	961,2 ± 65,6
MPV, фл	7	5,6 ± 0,2	6,0 ± 0,2	5,2 ± 0,1 ²	6,4 ± 0,3 ³	5,5 ± 0,1 ²
	14		5,7 ± 0,2	5,4 ± 0,2	5,9 ± 0,2 ³	5,7 ± 0,1
	28		5,8 ± 0,2	5,8 ± 0,2	5,9 ± 0,2	5,9 ± 0,2
	42		5,7 ± 0,1	5,8 ± 0,3	5,9 ± 0,1	5,7 ± 0,2

Примечание: 1 – отличия от значения группы «Контроль» статистически значимы ($p < 0,05$), 2 – отличия от значения группы «АКАТОЛ» статистически значимы ($p < 0,05$), 3 – отличия от значения группы «Циклофосфан» статистически значимы ($p < 0,05$).

форменных элементов крови. Этот вопрос, учитывая его большое практическое значение, будет исследован в ходе дополнительных экспериментов.

Выводы

В ходе исследования воспроизведена модель колоректального рака – аденокарцинома толстой кишки (АКАТОЛ), характеризующаяся относительно невысокими темпами роста первичного опухолевого узла, интенсивным лимфогенным и гематогенным метастазированием и умеренными изменениями со стороны системы крови.

Цитостатическая терапия препаратом циклофосфан в дозе 175 мг/кг массы тела животного показала умеренную эффективность в отношении используемой модели канцерогенеза, вызывая достоверное клинически значимое увеличение продолжительности жизни мышей на 27% и торможение роста опухоли (55% на 14-е сутки исследования); при этом цитостатик оказывал токсическое воздействие на систему крови, проявляющееся умеренным транзиторным (до 7 суток) снижением продукции форменных элементов – ретикулоцитов, гранулоцитов и тромбоцитов, с последующим самостоятельным восстановлением.

Включение в схему химиотерапии АКАТОЛ меглюмина акридоната способствовало значительному увеличению эффективности циклофосфана и улучшению его профиля безопасности при лечении АКАТОЛ. Увеличение продолжительности жизни животных этой группы составляло 49%, торможение роста опухоли на 14-е и 28-е сутки – 64% и 55%, соответственно. Отмечалось клинически значимое ингибирование метастазирования АКАТОЛ по обоим путям распространения новообразования. Наблюдалась быстрая и существенная коррекция гемотоксичности циклофосфана.

Монотерапия АКАТОЛ меглюмином акридоната оказалась высокоэффективной в отношении ингибирования распространения опухоли гематогенным путем. На 28-е и 42-е сутки исследования индекс ингибирования метастазирования в этой экспериментальной группе составлял 83% и 73%, соответственно. При этом на фоне применения меглюмина акридоната у животных с развивающейся опухолью наблюдалось значительное усиление продукции форменных элементов крови. Для решения вопроса о роли качественных и количественных изменений в системе крови под действием меглюмина акридоната потребуются дополнительные расширенные исследования.

Список литературы

1. Dicato M., Plawny L., Diederich M. Anemia in cancer. *Ann. Oncol.* 2010; 21(Suppl. 7): 167-172. DOI: 10.1093/annonc/mdq284
2. Trashkov A.P., Panchenko A.V., Kayukova E.S., Korablev R.V., Pechatnikova V.A., Vasil'ev A.G., Anisimov V.N. P388 leukemia in CDF₁ mice as the test system for studies of tumor-associated neoangiogenesis and hypercoagulation. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2015; 158(4): 497-499. DOI: 10.1007/s10517-015-2793-0

3. Link H., Schmitz S. Treatment of cancer-associated anaemia: results from a two-day cross-sectional survey in Germany. *Onkologie.* 2013; 36(5): 266-272. DOI: 10.1159/000350306
4. Lipshultz S.E., Sambatakos P., Maguire M., Karnik R., Ross S.W., Franco V.I., Miller T.L. Cardiotoxicity and cardioprotection in childhood cancer. *Acta Haematol.* 2014; 132(3-4): 391-399. DOI: 10.1159/000360238
5. Schulman S. How I treat recurrent venous thromboembolism in patients receiving anticoagulant therapy. *Blood.* 2017; 129(25): 3285-3293. DOI: 10.1182/blood-2017-03-742304
6. Mantovani A., Allavena P., Sica A., Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature.* 2008; 454(7203): 436-444. DOI: 10.1038/nature07205
7. Vanderway J., Vincent C., Walsh S.M., Obrecht J. Implementation of a pathway for the treatment of fever and neutropenia in pediatric patients with cancer. *J. Pediatr. Oncol. Nurs.* 2017; 34(5): 315-321. DOI: 10.1177/1043454217691231
8. Bekusova V.V., Patsanovskii V.M., Nozdrachev A.D., Trashkov A.P., Artemenko M.R., Anisimov V.N. Metformin prevents hormonal and metabolic disturbances and 1,2-dimethylhydrazine-induced colon carcinogenesis in non-diabetic rats. *Cancer Biol. Med.* 2017; 14(1): 100-107. DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2016.0088
9. Варламов С.А., Лазарев А.Ф., Неймарк А.И., Татьяна В.Ю., Ганов Д.И., Пьянкова Н.Ю. Лечение больных инвазивным раком мочевого пузыря. *Урология.* 2002; 6: 30-34.
10. Фетисов Т.И., Тилова Л.Р., Лесовая Е.А., Антошина Е.Е., Горькова Т.Г., Труханова Л.С., Морозова О.В., Шипаева Е.В., Иванов Р.В., Пурмаль А.А., Белицкий Г.А., Якубовская М.Г., Гудков А.В., Гурова К.В., Кирсанов К.И. Противоопухолевое действие кураксина СВЛ0137 на моделях аденокарциномы толстой кишки. *Успехи молекулярной онкологии.* 2016; 3(3): 67-72. DOI: 10.17650/2313-805X-2016-3-3-67-72
11. Малиновская Е.А. Исследование эффективности гепатопротекторалохеина в комплексной терапии экспериментальных злокачественных опухолей. *Сибирский онкологический журнал.* 2003; 4: 17-22.
12. Островская Л.А., Корман Д.Б., Варфоломеев С.Д., Гольдберг В.А., Фомина М.М., Блюхтерова Н.В., Рыкова В.А. Полисукцинимид – противоопухолевая активность в эксперименте. *Биофизика.* 2015; 60(2): 371-376.
13. Григорян С.С., Петров А.Ю., Исаева Е.И., Музыкин М.А., Коваленко А.Л., Романцов М.Г. Индукция интерферонов 1-, 2- и 3-го типов солями акридонуксусной кислоты. *Антибиотики и химиотерапия.* 2014; 59(9-10): 3-9.
14. Харченко Г.А., Назарочкина О.В., Кимирилова О.Г. Влияние циклоферона на содержание некоторых цитокинов и интерфероновый статус больных с вирусными менингитами. *Астраханский медицинский журнал.* 2010; 5(3): 105-110.
15. Wall L., Burke F., Barton C., Smyth J., Balkwill F. IFN-gamma induces apoptosis in ovarian cancer cells in vivo and in vitro. *Clin. Cancer Res.* 2003; 9(7): 2487-2496.
16. Propper D.J., Chao D., Braybrooke J.P., Bahl P., Thavasu P., Balkwill F., Turley H., Dobbs N., Gatter K., Talbot D.C., Harris A.L., Ganesan T.S. Low-dose IFN-gamma induces tumor MHC expression in metastatic malignant melanoma. *Clin. Cancer Res.* 2003; 9(1): 84-92.

References

1. Dicato M., Plawny L., Diederich M. Anemia in cancer. *Ann. Oncol.* 2010; 21(Suppl. 7): 167-172. DOI: 10.1093/annonc/mdq284
2. Trashkov A.P., Panchenko A.V., Kayukova E.S., Korablev R.V., Pechatnikova V.A., Vasil'ev A.G., Anisimov V.N. P388 leukemia in CDF₁ mice as the test system for studies of tumor-associated neoangiogenesis and hypercoagulation. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2015; 158(4): 497-499. DOI: 10.1007/s10517-015-2793-0
3. Link H., Schmitz S. Treatment of cancer-associated anaemia: results from a two-day cross-sectional survey in Germany. *Onkologie.* 2013; 36(5): 266-272. DOI: 10.1159/000350306
4. Lipshultz S.E., Sambatakos P., Maguire M., Karnik R., Ross S.W., Franco V.I., Miller T.L. Cardiotoxicity and cardioprotection in childhood cancer. *Acta Haematol.* 2014; 132(3-4): 391-399. DOI: 10.1159/000360238

5. Schulman S. How I treat recurrent venous thromboembolism in patients receiving anticoagulant therapy. *Blood*. 2017; 129(25): 3285-3293. DOI: 10.1182/blood-2017-03-742304
6. Mantovani A., Allavena P., Sica A., Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008; 454(7203): 436-444. DOI: 10.1038/nature07205
7. Vanderway J., Vincent C., Walsh S.M., Obrecht J. Implementation of a pathway for the treatment of fever and neutropenia in pediatric patients with cancer. *J. Pediatr. Oncol. Nurs.* 2017; 34(5): 315-321. DOI: 10.1177/1043454217691231
8. Bekusova V.V., Patsanovskii V.M., Nozdrachev A.D., Trashkov A.P., Artemenko M.R., Anisimov V.N. Metformin prevents hormonal and metabolic disturbances and 1,2-dimethylhydrazine-induced colon carcinogenesis in non-diabetic rats. *Cancer Biol. Med.* 2017; 14(1): 100-107. DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2016.0088
9. Varlamov S.A., Lazarev A.F., Nejmark A.I., Tat'yanin V.YU., Ganov D.I., P'yankova N.Yu. [Treatment of patients with invasive cancer of bladder]. *Urologiya. [Urology]*. 2002; 6: 30-34. (In Russian)
10. Fetisov T.I., Tilova L.R., Lesovaya E.A., Antoshina E.E., Gor'kova T.G., Truhanova L.S., Morozova O.V., Shipaeva E.V., Ivanov R.V., Purnal' A.A., Belickij G.A., Yakubovskaya M.G., Gudkov A.V., Gurova K.V., Kirsanov K.I. [Antitumor effect of CBL0137 curaxine in colonic adenocarcinoma models]. *Uspekhi molekulyarnoj onkologii. [Advances in molecular oncology]*. 2016; 3(3): 67-72. DOI: 10.17650/2313-805X-2016-3-3-67-72 (In Russian)
11. Malinovskaya E.A. [Lohein hepatoprotector effectiveness study in complex therapy of experimental malignant tumors] *Sibirskii onkologicheskii zhurnal. [Siberian oncologic journal]*. 2003; 4: 17-22. (In Russian)
12. Ostrovskaya L.A., Korman D.B., Varfolomeev S.D., Gol'dberg V.A., Fomina M.M., Blyuhterova N.V., Rykova V.A. [Polisuccinimid – antitumor activity in experiment]. *Biofizika. [Biophysics]*. 2015; 60(2): 371-376. (In Russian)
13. Grigoryan S.S., Petrov A.Yu., Isaeva E.I., Muzykin M.A., Kovalenko A.L., Romancov M.G. [Interferon 1, 2 and 3 induction by acridine-acetic acid]. *Antibiotiki i himioterapiya. [Antibiotics and chemotherapy]*. 2014; 59(9-10): 3-9. (In Russian)
14. Harchenko G.A., Nazarochnikina O.V., Kimirilova O.G. [Cycloferon effect upon certain cytokines' content and interferon state of viral meningitis patients]. *Astrahanskii medicinskii zhurnal. [Astrahan medical journal]*. 2010; 5(3): 105-110. (In Russian)
15. Wall L., Burke F., Barton C., Smyth J., Balkwill F. IFN-gamma induces apoptosis in ovarian cancer cells in vivo and in vitro. *Clin. Cancer Res.* 2003; 9(7): 2487-2496.
16. Propper D.J., Chao D., Braybrooke J.P., Bahl P., Thavasu P., Balkwill F., Turley H., Dobbs N., Gatter K., Talbot D.C., Harris A.L., Ganesan T.S. Low-dose IFN-gamma induces tumor MHC expression in metastatic malignant melanoma. *Clin. Cancer Res.* 2003; 9(1): 84-92.

Сведения об авторах:

Трашков Александр Петрович – кандидат медицинских наук, заведующий Центром доклинических и клинических исследований Федерального государственного бюджетного учреждения «Петербургский институт ядерной физики имени Б.П. Константинова» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»; заведующий отделом экспериментальной фармакологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт эволюционной физиологии и биохимии имени И.М. Сеченова» Российской академии наук

Коваленко Алексей Леонидович – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории лекарственной токсикологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт токсикологии» Федерального медико-биологического агентства России

Дрогомирецкая Елена Ивановна – кандидат медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник Центра доклинических и клинических исследований Федерального государственного бюджетного учреждения «Петербургский институт ядерной физики имени Б.П. Константинова» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»

Баракров Ярослав Дмитриевич – младший научный сотрудник Отдела экспериментальной фармакологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт эволюционной физиологии и биохимии имени И.М. Сеченова» Российской академии наук

Хотин Михаил Георгиевич – кандидат биологических наук, заведующий лабораторией биомедицинских технологий и испытаний с опытным производством Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт цитологии» Российской академии наук

Калатанова Анна Вячеславовна – научный сотрудник Центра доклинических и клинических исследований Федерального государственного бюджетного учреждения «Петербургский институт ядерной физики имени Б.П. Константинова» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»

Кравцова Алефтина Алексеевна – кандидат биологических наук, доцент, старший научный сотрудник Центра доклинических и клинических исследований Федерального государственного бюджетного учреждения «Петербургский институт ядерной физики имени Б.П. Константинова» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»

Пушкина Екатерина Алексеевна – младший научный сотрудник Центра доклинических и клинических исследований Федерального государственного бюджетного учреждения «Петербургский институт ядерной физики имени Б.П. Константинова» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»

Васильев Андрей Глебович – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник Центра доклинических и клинических исследований Федерального государственного бюджетного учреждения «Петербургский институт ядерной физики имени Б.П. Константинова» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»