

3. Nagler R.M., Laufer D. Tumors of the major and minor salivary glands: review of 25 years of experience. *Anticancer Res.* 1997; 17: 701–7.
4. Pinkston J.A., Cole P. Incidence rates of salivary gland tumors: results from a population-based study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999; 120: 834–40.
5. Rubin R., Strayer D.S. (eds) *Rubin's Pathology: Clinicopathologic Foundations of Medicine.* 4th ed. Maryland: Lippincott Williams & Wilkins; 2004: 1283–5.
6. Davidson T.M. *Clinical manual of otolaryngology.* 3th ed. San Diego, California: University of California Medical School, Copyright 2006 Regents University of California. Formerly published under the title *Clinical manual of otolaryngology*, McGraw-Hill Inc; 1992.
7. Salivary gland cancer overview. Learn about cancer from the American Cancer Society. 2012 Copyright. www.cancer.org. <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003074-pdf.pdf>
8. Bradley P. General epidemiology and statistics in a defined UK population. In: McGurk M, Renehan A, eds. *Controversies in the management of salivary gland disease.* Oxford: Oxford University Press; 2001: 3–23.
9. McGurk M. Benign parotid tumours. Can be removed safely by extra-capsular dissection, a less invasive procedure. *Br. Med. J.* 2004; 329(7478): 1299–300.
10. Matrisian L.M. Cancer biology: extracellular proteinases in malignancy. *Curr. Biol.* 1999; 9(20): R776–8.
11. Liotta, L.A., Steeg P.S., Stetler-Stevenson W.G. Cancer metastasis and angiogenesis: an imbalance of positive and negative regulation. *Cell.* 1991; 64(2): 327–36.
12. Bergers G. et al. Effects of angiogenesis inhibitors on multistage carcinogenesis in mice. *Science.* 1999; 284(5415): 808–12.
13. Kleiner D.E., Stetler-Stevenson W.G. Matrix metalloproteinases and metastasis. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1999. 43(Suppl.): S42–51.

Поступила 06.08.13

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.37-006.6-092:612.112.911-092.9

И.В. Березовский¹, А.Ф. Лазарев^{1,2}, С.Д. Фокеев¹

ЗНАЧЕНИЕ ИНГИБИТОРА ЭЛАСТАЗЫ НЕЙТРОФИЛОВ ДЛЯ РАСПРОСТРАНЕНИЯ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

¹ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, 656038, г. Барнаул; ²Алтайский филиал ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, 656049, г. Барнаул

ZD0892 — ингибитор эластазы нейтрофилов в эксперименте — обладает способностью блокировать (замедлять) распространение раковых клеток поджелудочной железы по брюшине, их фиксацию к ней и развитие канцероматоза, а также замедляет рост первичной опухоли поджелудочной железы. Эти способности усиливаются при совместном применении ZD0892 с кселодой.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы; ингибитор эластазы нейтрофилов; кселода.

THE IMPORTANCE OF NEUTROPHIL ELASTASE INHIBITOR FOR PANCREATIC CANCER EXTENDING IN EXPERIMENT

I.V. Berezovsky¹, A.F. Lazarev^{1,2}, S. D. Fokeev¹

¹The Altay State Medical University, 656038, Barnaul, Russia Federation; ²Altay branch of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center under the Russian Academy of Medical Sciences, 656049, Barnaul, Russian Federation

ZD892- the neutrophil elastase inhibitor possesses ability to block (to slow down) extending of pancreatic cancer cells on the peritoneum, their fixing on it and development of carcinomatosis, it also slows down growth of primary pancreatic tumor. These abilities amplify at joint application ZD892 and xeloda.

Key words: pancreatic cancer; neutrophil elastase inhibitor; xeloda.

Заболеть раком поджелудочной железы составляет 2,9% от всех злокачественных новообразований, это около 10% всех злокачественных опухолей пищеварительного тракта. Данная опухоль занимает 4-5-е место среди причин смерти от всех злокачественных опухолей.

Самая высокая заболеваемость (> 10 на 100 000 населения) наблюдается в США и Восточной Европе. В структуре злокачественных новообразований в России опухоли поджелудочной железы занимают 8-9-е место, частота их постоянно растет и достигает показателя 9 на 100 000 населения [1]. Результаты лечения рака подже-

лудочной железы остаются неудовлетворительными. До 95% больных погибают в течение года после установления диагноза, а пятилетняя выживаемость составляет 3–4% [2–4].

Поздняя диагностика и выявление рака поджелудочной железы в запущенных стадиях является причиной низкого процента радикально пролеченных больных. Увеличению продолжительности жизни могла способствовать системная химиотерапия, но она малоэффективна: ответ на лечение наблюдается менее чем у 20% пациентов [5]. Клиническое улучшение отмечается у 45,4% больных при комбинации гемцитабина и капецитабина, а медиана выживаемости равна 10 мес [6].

Предполагается, что на развитие опухоли влияют нейтрофилы человека [7, 8]. Проопухолевающая деятельность нейтрофилов проявляется чаще всего на более поздних стадиях заболевания. [7, 9, 10].

Для корреспонденции: Фокеев Сергей Дмитриевич — д-р мед. наук, проф. каф. факультетской хирургии им. проф. И.И. Неймарка с курсом хирургии ФПК и ППС; 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40, e-mail: fokeev.serгей@yandex.ru

Цель исследования — изучить влияние ингибитора эластазы нейтрофилов на рост и распространение рака поджелудочной железы у мышей в эксперименте.

Материал и методы

Для оценки эффективности химиотерапевтических препаратов вместе с ингибитором эластазы нейтрофилов, использовалась модель протоковой карциномы поджелудочной железы у специального штамма мышей C57BL6, которые были разведены в питомниках Германии, содержались в специальных условиях, без патогенных факторов. В экспериментах были использованы 20 мышей в возрасте от 8—12 нед массой 20—25. По половой принадлежности все они были мужского пола.

Животные были разделены на 4 группы.

1-я группа (сравнения) — 5 мышей. В этой группе животным вводили *reg os* физиологический раствор (NaCl).

2-я группа (основная) — 15 животных, она была разделена на 3 подгруппы в зависимости от вводимого *reg os* препарата:

1-я подгруппа — 5 мышей, которым вводился *reg os* ZD0892;

2-я подгруппа — 5 животных, которым вводилась *reg os* кселода. Кселода (капецитабин) — противоопухолевый препарат, производное фторпиримидина карбамата, антиметаболит;

3-я подгруппа — 5 мышей, которым *reg os* вводились ZD0892 и кселода.

Мышам в стерильных условиях, проводился наркоз (Pentobarbitalnarkose — 60 мг /кг), они фиксировались, затем выполнялась срединная лапаротомия, выделялась головка поджелудочной железы (рис.2) и непосредственно в нее вводили 250 тыс. клеток протоковой аденокарциномы поджелудочной железы — 6606 PDA.

По завершении введения опухолевых клеток в головку поджелудочной железы, лапаротомная рана ушивалась. Через 2 нед с момента инъекции опухолевых клеток мышам группы сравнения начинали вводить физиологический раствор, а основной группы - ингибитор эластазы нейтрофилов, кселоду и их сочетание. Через 28 дней с момента введения опухолевых клеток (14 дней после начала терапии) при помощи максимальной дозы CO₂ по отработанной методике все животные усыплялись для проведения исследования. Всем мышам выполнялась релапаротомия: исследовалась брюшина на канцероматоз, производился лаваж брюшной полости на выявление опухолевых клеток в брюшной полости, удалялась поджелудочная железа для определения наличия первичной опухоли в головке поджелудочной железы.

Результаты и обсуждение

Изучение результатов эксперимента в обеих группах показало, что у всех экспериментальных мышей определялась первичная опухоль в головке поджелудочной железы, за исключением 3-й подгруппы основной группы (*reg os* вводились ZD0892 и кселода), где в одном наблюдении первичная опухоль не обнаружена.

При изучении брюшины на наличие канцероматоза он обнаружен:

— в группе сравнения у 4 (80%) животных;

— в основной группе в 1-й подгруппе у 2 (40%) мышей, во 2-й подгруппе у 4 (80%) экспериментальных животных, а в 3-й подгруппе у всех исследуемых мышей канцероматоза по брюшине не было (табл. 1).

Следовательно, сочетание введения *reg os* ZD0892 и

Таблица 1

Наличие у животных первичной опухоли, канцероматоза через 14 дней после начала терапии

Группа животных	Количество	Наличие первичной опухоли		Наличие канцероматоза	
		абс.	%	абс.	%
1-я — сравнения (0,9% NaCl)	5	5	100	4	80
2-я — основная:					
1-я подгруппа (ZD0892)	5	5	100	2	40
2-я подгруппа (кселода)	5	5	100	4	80
3-я подгруппа (ZD0892/ кселода)	5	4	80	—	—

кселоды блокирует развитие канцероматоза по брюшине у экспериментальных мышей в 100% случаев, подавляет развитие первичной опухоли в поджелудочной железе у 20% животных

При изучении объема опухоли в поджелудочной железе у экспериментальных мышей установлено, что в группе сравнения он был — 0,4 см³. Наибольший ее размер определялся у мышей основной группы, которые получали ZD0892 (1-я подгруппа) и составлял 0,7 см³, что меньше на 0,3 см³, чем в группе сравнения. При введении кселоды (2-я подгруппа) опухоль у экспериментальных животных достигала 0,42 см³, что было незначительно больше на 0,02 см³, чем в группе сравнения, и меньше на 0,28 см³, чем в 1-й подгруппе, наименьший объем опухоли выявлен у мышей, получавших сочетание ZD0892 и кселоды (3-я подгруппа) — 0,2 см³, что меньше на 0,2 см³, чем в группе сравнения — 0,4 см³, на 0,5 см³, чем в 1-й подгруппе - 0,7 см³ и на 0,22 см³, чем во 2-й подгруппе — 0,42 см³ (рис. 1).

Следовательно, введение *reg os* мышам ZD0892 и кселоды тормозит развитие первичной опухоли в поджелудочной железе.

При исследовании промывных вод брюшной полости у экспериментальных мышей на наличие опухолевых клеток установлено, что они были выявлены в большом количестве в группе сравнения (рис. 2) и во 2-й подгруппе (кселода) основной группы (рис. 3).

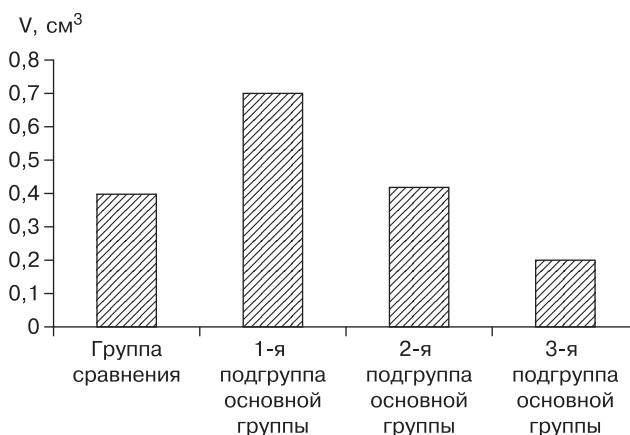


Рис. 1. Объем первичной опухоли через 14 дней после начала терапии в группах эксперимента.

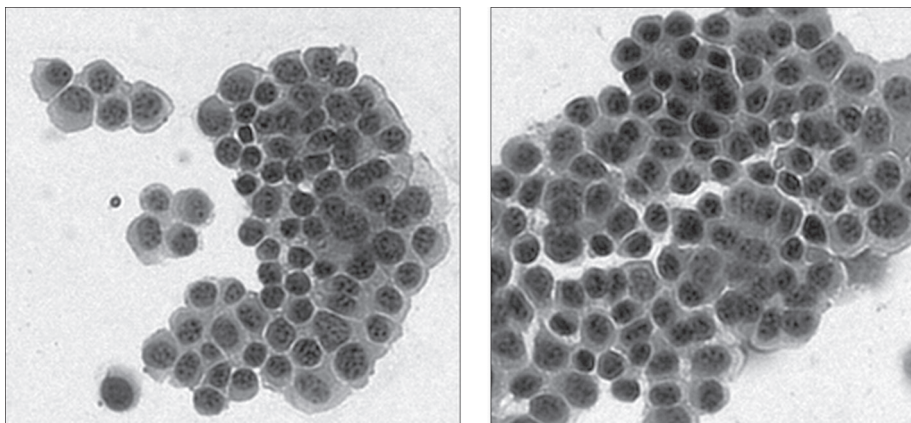


Рис. 2. Скопления опухолевых клеток в лаважной жидкости из брюшной полости у животных группы сравнения.

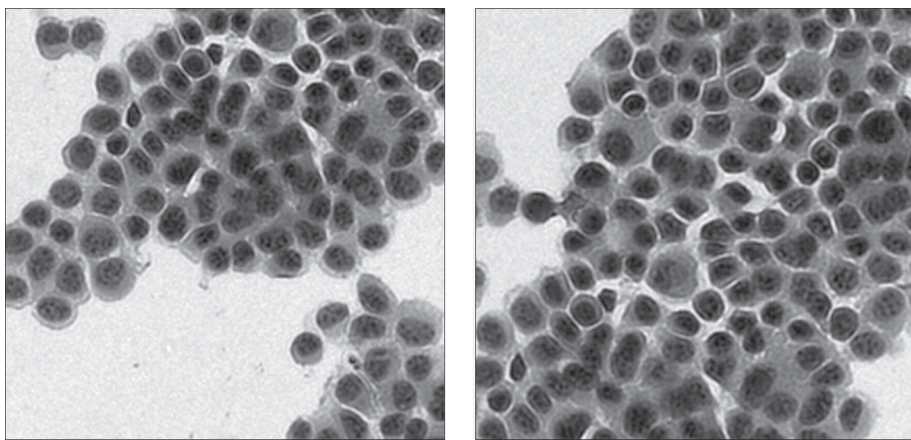


Рис. 3. Скопление опухолевых клеток в лаважной жидкости из брюшной полости у животных, которым вводилась ксеолода (2-я подгруппа основной группы).

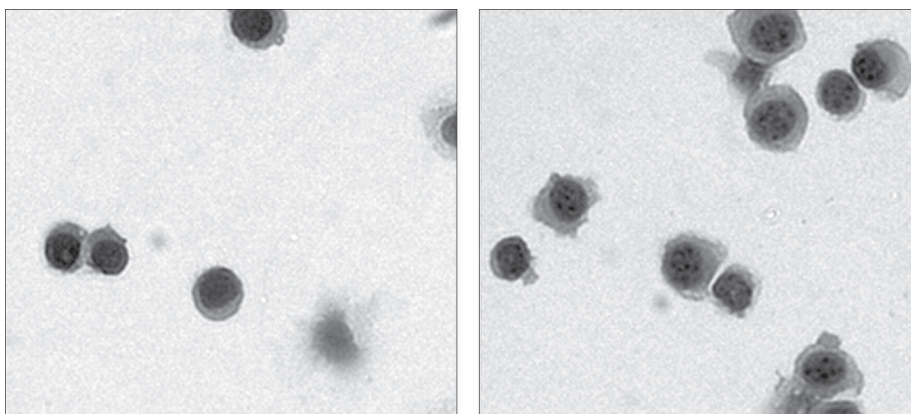


Рис. 4. Единичные опухолевые клетки в лаважной жидкости из брюшной полости у животных, которым вводили ингибитор эластазы нейтрофилов (1-я подгруппа).

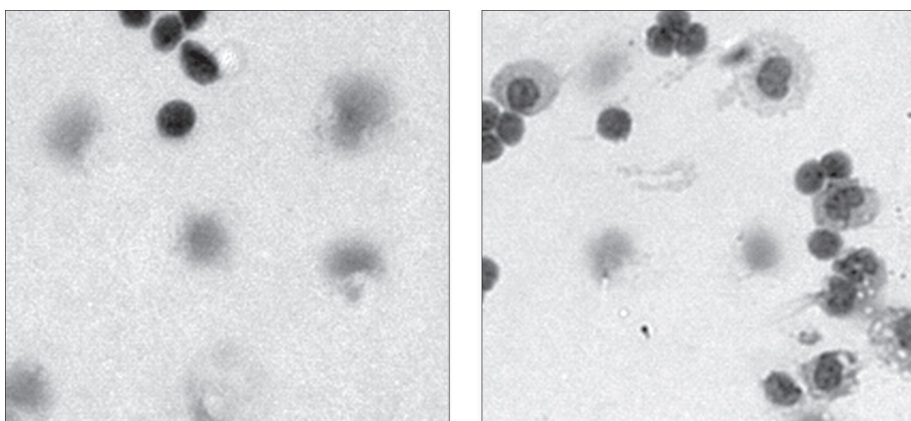


Рис. 5. Отсутствие опухолевых клеток в лаважной жидкости из брюшной полости у животных, которым вводился ингибитор эластазы нейтрофилов и ксеолода.

Таблица 2

Наличие у животных опухолевых клеток в брюшной полости через 14 дней после начала терапии

Группа животных	Количество	Наличие опухолевых клеток в брюшной полости
1-я — сравнения (0,9% NaCl)	5	большое количество
2-я — основная:		
1-я подгруппа (ZD0892)	5	единичные
2-я подгруппа (кселода)	5	большое количество
3-я подгруппа (ZD0892/кселода)	5	не обнаружены
Всего...	20	

Единичные клетки рака поджелудочной железы обнаружены в лаважной жидкости, у мышей получавших ингибитор эластазы нейтрофилов (ZD0892) — 1-я подгруппа основной группы (рис. 4).

Не выявлены опухолевые клетки в лаважной жидкости у животных, которым вводили ZD0892 вместе с кселодой (3-я подгруппа), а встречались лишь лейкоциты в промывных водах брюшной полости (рис. 5; табл. 2).

Заключение

Сочетание введения per os ZD0892 и кселоды (3-я подгруппа) блокирует развитие канцероматоза по брюшине у экспериментальных мышей в 100% случаев, что подтверждает отсутствие раковых клеток в промывных водах брюшной полости, подавляет развитие первичной опухоли в поджелудочной железе у 20% животных, а у остальных 80% объем первичной опухоли значительно меньше, чем в группе сравнения и в 1-й, 2-й подгруппах основной группы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Путов Н.В., Артемьева Н.Н., Коханенко Н.Ю. Рак поджелудочной железы. СПб.: Питер; 2005: 15.
2. Заридзе Д.Г., ред. Канцерогенез. М.: Медицина; 2004.
3. Гилязутдинов И.А., Хасанов Р.Ш. Опухоли гормонально-зависимых и гормонпродуцирующих органов. М.: МЕД пресс-информ; 2004.
4. Губергриц Н.Б., Василенко И.В., Зубов А.Д., Момот Н.В., Станиславская Э.Н. Карциноидная опухоль поджелудочной железы. Сучасна гастроентерологія. 2005; 3(23): 4—7.
5. Гранов Д.А., Павловский А.В., Таразов П.Г. Новые возможности регионарной химиотерапии рака поджелудочной железы. В кн.: Материалы Российского онкологического конгресса. М.; 2006: 29—31.
6. Переводчиков Н.И., ред. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. 2-е изд. — М.: Практическая медицина; 2005.

7. Esposito I., Menicagli M., Funel N., Bergmann F., Boggi U., Mosca F., Bevilacqua G., Campani D. Inflammatory cells contribute to the generation of an angiogenic phenotype in pancreatic ductal adenocarcinoma. J. Clin. Pathol. 2004; 57: 630—6.
8. Sun Z., Yang P. Role of imbalance between neutrophil elastase and alpha 1-antitrypsin in cancer development and progression. Lancet Oncol. 2004; 5: 182—90.
9. Wislez M., Antoine M., Rabbe N., Gounant V., Poulot V., Lavole A., Fleury-Feith J., Cadranet J. Neutrophils promote aerogenous spread of lung adenocarcinoma with bronchioloalveolar carcinoma features. Clin. Cancer Res. 2007; 13: 3518—27.
10. Klink M., Jastrzemska K., Nowak M., Bednarska K., Szpakowski M., Szylo K., Sulowska Z. Ovarian cancer cells modulate human blood neutrophils response to activation in vitro. Scand. J. Immunol. 2008; 68: 328—36.

REFERENCES

1. Putov N. V., Artemyeva N. N., Kokhanenko N. Y. Pancreatic cancer. St. Petersburg: "Peter". 2005: 15 (in Russian).
2. Zaridze D. G., ed. Carcinogenesis. M.: Meditsina; 2004 (in Russian).
3. Gilyazutdinov I. A., Hasanoff R. Sh. Tumors of hormone-producing endocrine organs and tumors that are responsive to hormones. M.: MED press inform; 2004 (in Russian).
4. Gubergits N. B., Vasilenko I. V., Zubov A. D., Momot N. V., Stanislavskaya E. N. Carcinoid pancreatic tumor. Modern gastroenterology. 2005; 3(23): 4—7 (in Russian).
5. Granov D. A., Pavlovsky A. V., Tarazov P. G. New opportunities of regional chemotherapy of pancreatic cancer. In: Conference materials. X Russian oncological congress. M.; 2006: 29—31 (in Russian).
6. Perevodchikova N. I., ed. Guide to chemotherapy of tumoral diseases. 2nd additional edition. M.: Applied medicine; 2005 (in Russian).
7. Esposito I., Menicagli M., Funel N., Bergmann F., Boggi U., Mosca F., Bevilacqua G., Campani D. Inflammatory cells contribute to the generation of an angiogenic phenotype in pancreatic ductal adenocarcinoma. J. Clin. Pathol. 2004; 57: 630—6.
8. Sun Z., Yang P. Role of imbalance between neutrophil elastase and alpha 1-antitrypsin in cancer development and progression. Lancet Oncol. 2004; 5: 182—90.
9. Wislez M., Antoine M., Rabbe N., Gounant V., Poulot V., Lavole A., Fleury-Feith J., Cadranet J. Neutrophils promote aerogenous spread of lung adenocarcinoma with bronchioloalveolar carcinoma features. Clin. Cancer Res. 2007; 13: 3518—27.
10. Klink M., Jastrzemska K., Nowak M., Bednarska K., Szpakowski M., Szylo K., Sulowska Z. Ovarian cancer cells modulate human blood neutrophils response to activation in vitro. Scand. J. Immunol. 2008; 68: 328—36.

Поступила 30.06.13