

тенденцию к снижению, то на втором и третьем этапах отмечалось статистически достоверное снижение данного гормона соответственно в 1,6 и 1,7 раза ($p < 0,001$) по отношению к здоровым. Наблюдалось также снижение экскретируемых с мочой тетрагидроформ глюокортикоидов ТНЕ и ТНФ, наиболее выраженное на втором этапе исследования. Исследование экскреции глюокортикоидных гормонов у больных раком желудка после радикальной операции с продолжительностью жизни менее 3 лет показало, что у пациентов с позитивным результатом лечения отмечался нормальный уровень в суточной моче как кортизола, так и кортизона. Исключением явился 1-й этап исследования, где содержание кортизона через 3-6 мес после лечения было снижено в 1,3 раза. Восстановленные формы глюокортикоидов ТНФ и ТНЕ на протяжении всего периода наблюдения (3-36 мес) соответствовал уровню здоровых лиц. Исследования экскреции глюокортикоидных гормонов у больных раком желудка в отдаленные сроки после радикальной операции с продолжительностью жизни более трех лет показали, что положительный результат лечения сопровождался нормализацией метаболизма глюокортикоидов на периферии. В случае неэффективного лечения поддержание физиологического уровня корти-

золя происходило за счет адаптивных реакций, направленных на восстановление нарушенного гомеостаза. Динамика изменения коэффициента F/E, определяющего естественную трансформацию активного глюокортикоида в депо-форму, на этапах исследования обеих групп носила фазный характер, у всех больных через 3-6 мес после хирургического лечения коэффициент снизился до нормальной величины. На 2-м и 3-м этапах исследования у больных с неэффективным лечением соотношение F/E увеличилось соответственно в 1,4-1,5 раза по сравнению со здоровыми ($p < 0,01$). Необходимо подчеркнуть, что повышение данного коэффициента отмечалось у 75% пациентов до появления признаков прогрессирования заболевания и при возникновении рецидива и метастазов отношение F/E оставалось стабильно высоким. У больных с эффективным лечением на указанных этапах наблюдения соотношение глюокортикоидов колебалось в пределах нормы.

Выводы. Определение величины соотношения кортизола к кортизону в суточной моче больных раком желудка после хирургического лечения можно использовать в качестве прогностического критерия эффективности лечения.

ДЕЙСТВИЕ ГРАНУЛОЦИТАРНОГО КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩЕГО ФАКТОРА НА ПОДАВЛЕННЫЙ ЦИТОСТАТИКОМ ГРАНУЛОЦИТОПОЭЗ В УСЛОВИЯХ ИСТОЩЕНИЯ ДЕПО КАТЕХОЛАМИНОВ

Е.С. ХМЕЛЕВСКАЯ, Н.Н. ЕРМАКОВА, Т.В. АНДРЕЕВА

НИИ фармакологии СО РАМН, г. Томск

Актуальность. В клинической практике препараты гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) используют для профилактики и лечения различных видовнейтропений (предупреждения, связанного с ними снижения устойчивости к инфекционным осложнениям), восстановления гемопоэза у онкологических больных, подвергающихся цитостатической химиотерапии. Между тем применение Г-КСФ ограничено вследствие наличия

у него достаточно большого спектра побочных эффектов. Известна высокая чувствительность подавленного цитостатиками гемопоэза к нейрофармакологическим средствам (симпатолитик, адреноблокаторы, нейролептик, антисеротониновый препарат). Причем их действие на кроветворные клетки во многом опосредовано модуляцией (восстановлением) активности гемопоэзиндуцирующего микроокружения (ГИМ). Логично предположить, что при этом

восстановление функций клеточных элементов ГИМ будет усиливать эффективность применения гранулоцитарного КСФ.

Цель исследования – изучение стимулирующего действия Г-КСФ на подавленный цитостатиком гранулоцитопоэз в условиях истощения депо катехоламинов симпатолитиком.

Материал и методы. Эксперименты выполнены на 2-2,5-месячных мышах-самках линии СВА/CaLac (n=550). Животные 1-й категории, конвенциональные линейные мыши, получены из питомника НИИ фармакологии СО РАМН (сертификат имеется).

Цитостатическую миелосупрессию моделировали однократным внутрибрюшинным введением в 1/3 МПД алкилирующего агента циклофосфана (83 мг/кг). За 30 мин до цитостатического воздействия животным опытных групп однократно внутрибрюшинно вводили симпатолитик резерпин («Polfa») в дозе 2 мг/кг. Непосредственно перед использованием препарат растворяли в стерильном физиологическом растворе. После введения цитостатика в течение пяти дней мыши опытных групп получали подкожные инъекции препарата рекомбинантного человеческого гранулоцитарного КСФ (НИИ клеточных культур БАВ ГНЦ ВБ «Вектор»). Г-КСФ растворяли в стерильном фосфатном буфере (рН 7,2) в дозе 100 мкг/кг. Контрольным животным в аналогичных условиях вводили эквивалентный объем (0,2 мл) физиологического раствора. В качестве фона использовали интактных животных.

На 1-7-е сут после введения цитостатика у мышей определяли содержание нейтрофильных лейкоцитов в периферической крови, затем животных умерщвляли методом краинопцервикальной дислокации под эфирным наркозом и производили подсчет количества зрелых и незрелых форм нейтрофильных гранулоцитов

в костном мозге. Структурно-функциональную организацию костного мозга изучали путем ферментативного выделения гемopoэтических островков (ГО) и последующей оценки их количественного и качественного состава. Содержание грануломеноцитарных колонии- и кластеробразующих единиц (КОЕ-ГМ и КлОЕ-ГМ) в костном мозге изучали *in vitro* методом клонирования неадгезирующих миелокариоцитов в метилцеллюлозной культуральной среде. Пролиферативная активность прекурсоров грануломеноцитопоэза оценивалась методом “клеточного самоубийства” с использованием гидроксимочевины, а интенсивность их дифференцировки определяли по величине индекса созревания (отношения числа кластеров к количеству колоний, выросших в той же лунке).

Результаты. Установлено, что при истощении депо катехоламинов в ЦНС симпатолитиком резерпином до моделирования цитостатической миелосупрессии наблюдается возрастание активирующего действия Г-КСФ на процессы регенерации гранулоцитарного ростка кроветворения. Увеличение содержания нейтрофильных гранулоцитов в костном мозге и периферической крови обусловлено восстановлением структурно-функциональной организации кроветворной ткани (за счет снижения супрессирующего влияния катехоламинов на процессы формирования гранулоцитарных гемopoэтических островков) и одновременной стимуляцией гранулоцитарным КСФ деления и созревания грануломеноцитарных клеток-предшественников.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности использования для терапии цитостатических лейкопений наряду с препаратами Г-КСФ фармакологических агентов, снижающих активность адренергических и дофаминергических структур мозга.