

© Коллектив авторов, 2000
УДК 618.14-006.36-091.8-074

О. Н. Лысенко, Е. А. Егорова, Е. А. Зуева, Н. В. Хотченкова, О. В. Короткова, Р. В. Казакова, Н. В. Стрижова, А. С. Кинзирский

ИНДУКТОР ИНТЕРФЕРОНА АМИКСИН В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ЖЕЛЕЗИСТО-КИСТОЗНОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ

Российский государственный медицинский университет,
НИИ клинической онкологии, лаборатория клинической
эндокринологии ЦКБ Медицинского центра
Управления делами Президента Российской Федерации

Разработка более эффективных схем лечения гиперпластических процессов эндометрия, позволяющих снизить объем гормональной терапии, имеет большое научно-практическое значение.

В этом отношении представляется перспективным воздействие на ведущие звенья патогенеза данной патологии, к числу которых относятся нарушения гормонорецепторных взаимодействий [1, 9] и недостаточность иммунной системы [7]. Данные проведенных исследований обращают внимание на возможность использования с этой целью препаратов интерферона (ИФ) [8, 10, 11].

Так, высокие дозы α -ИФ и γ -ИФ при аденокарциноме эндометрия изменяют уровень рецепторов половых стероидных гормонов, модифицируя гормонозависимость, и повышают эффективность терапии [12, 13]. Кроме того, известно об иммуномодулирующем действии ИФ [8]. Однако использование различных видов ИФ, в большинстве случаев полученных биотехнологическим способом, относится к заместительной терапии, и одновременно с этим препараты ИФ обладают определенными иммуногенными свойствами и способны индуцировать в организме выработку к ним антител [2].

На наш взгляд, использование индукторов, способных стимулировать собственную систему ИФ организма, представляется весьма целесообразным в комплексной терапии гиперплазии эндометрия (ГПЭ).

Материалы и методы. Обследованы 25 женщин с железисто-кистозной гиперплазией эндометрия (ЖКГЭ) в возрасте от 40 до 50 лет (средний возраст $46,5 \pm 0,9$ года) с сохраненной менструальной функцией. У 9 женщин ГПЭ сочетался либо с диффузной формой аденомиоза, либо с миомой матки небольших размеров, узлы которой не превышали размеров 8-недельной беременности с их интерстициальным расположением, что подтверждено в ходе гистероскопии и трансвагинального эхографического исследования.

Все больные госпитализированы в связи с нарушением менструального цикла по типу метrorрагий в течение последних 2—8 мес, приведших к снижению гемоглобина от 110 до 100 г/л у 3 больных. 2 из них ранее было произведено по 1 диагностическому выскабливанию с гистологически подтвержденной ЖКГЭ и последующей гормональной терапией прогестинами.

Больные были разделены на 2 группы с учетом идентичного возрастного состава и их клинической однородности (с равным удельным весом пациенток с сочетанной гормонозависимой патологией, рецидивом ГПЭ, метаболическими нарушениями и гематологическими сдвигами). 10 (40%) больных (контрольная группа) для лечения ГПЭ получали только прогестины (провера по 5 мг в течение 10 дней с 16-го по 25-й день менструального цикла). У 15 (60%) больных (опытная группа) в первом менструальном цикле гормональному лечению предшествовала иммунотерапия индуктором ИФ.

O. N. Lysenko, E. A. Egorova, E. A. Zuyeva, N. V. Khotchenkova,
O. V. Korotkova, R. V. Kazakova, N. V. Strizhova, A. S. Kinzirsky

INTERFERON INDUCER AMIXIN IN COMPLEX TREATMENT FOR ENDOMETRIAL HYPERPLASIA

State Medical University of Russia; Institute of Clinical
Oncology; Clinical Endocrinology Laboratory, Central
Clinical Hospital, Medical Center, Administration of President
of Russian Federation

Development of effective treatment for endometrial hyperplasia to reduce hormonotherapy load is of great scientific and practical importance.

Promising approaches are correction of key mechanisms of the pathogenesis such as impairment of hormone-receptor interactions [1,9] and immune deficiency [7]. There is increasing interest to the use of interferon (IF) in endometrial hyperplasia [8,10,11].

High-dose α -IF and γ -IF modulate sex steroid receptor level thus modifying tumor hormone dependence and increasing response to therapy in endometrial adenocarcinoma [12,13]. IF also demonstrates high immunomodulating activity [8]. However, administration of various IF drugs, most of which are biotechnological products, is a replacement therapy, at the same time the IF have immunogenic activity and may induce production of protective antibodies [2].

We believe reasonable to use agents able to induce IF production in the body in complex therapy for endometrial hyperplasia.

Materials and Methods. We studied 25 women with glandulocystic hyperplasia of endometrium aged 40 to 50 years (mean 46.5 ± 0.9 years) with preserved menstruation function. In 9 cases endometrial hyperplasia was associated with diffuse adenomyosis or a small myoma of the uterus with interstitial lesions not more than 8-week pregnancy as verified by hysteroscopy and transvaginal echography.

All the patients were hospitalized for metrorrhagia during the previous 2-8 months resulting in hemoglobin fall to 110-100 g/l in 3 cases. 2 of these women had undergone diagnostic curettage to confirm histologically the diagnosis of endometrial hyperplasia and progestin therapy to follow.

The patients were stratified into two groups well balanced with respect to age and clinical status (concurrent hormone-dependent diseases, endometrial hyperplasia recurrence, metabolic and hematological disorders). 10 (40%) patients (control) received only progestins (provera, 50 mg for 10 days from day 16 to 25 of menstrual cycle). 15 (60%) patients (test) received immunotherapy with IF inducers prior to hormonotherapy during the first menstrual cycle.

A Russian drug amixin (OOO Lans-Pharm; amixin, bis-DEAE-fluorenone tablets 0.125 g) was used as an IF inducer (course dose 1.25 g).

Interferon status was evaluated in vitro by the WBC ability to produce α -IF and γ -IF [4] on days 4 and 16 after diagnostic curettage of the uterus. The study was performed at the N.F. Gamaleya Institute of Epidemiology and Microbiology, RAMS.

Cellular and humoral immunity tests were performed during hormonotherapy in all the patients. The immunological study was carried out at the Clinical Radioimmunology Laboratory, N.N. Blokhin Memorial CRC, RAMS.

Cytosol progesterone (PR) and estradiol (ER) receptor levels were measured in endometrial specimens obtained by diagnostic curettage at admission using Pipell before hormonotherapy (after amixin therapy in group 2).

В качестве индуктора ИФ использовали отечественный препарат амиксин (ООО «ЛЭНС-ФАРМ»; амиксин — бис-ДЕАЕ-флюоренон в таблетках по 0,125 г). В настоящем исследовании курсовая доза составила 1,25 г препарата.

Интерфероновый статус определяли *in vitro* по способности лейкоцитов крови продуцировать α -ИФ и γ -ИФ [4] на 4-й и 16-й день после раздельного диагностического выскабливания слизистой матки. Исследование проводили в НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи АМН.

В процессе иммунотерапии у всех больных определяли показатели клеточного и гуморального иммунитета. Иммунологические исследования выполняли в лаборатории клинической иммунологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН.

Уровень цитозольных рецепторов прогестерона (РП) и рецепторов эстрадиола (РЭ) оценивали в ткани эндометрия, полученной во время диагностического выскабливания слизистой матки при поступлении в стационар и с использованием пайпеля перед началом гормональной терапии (в опытной группе — после курса терапии амиксином).

Определение рецепторов к 17 β -эстрадиолу и прогестерону в цитозольной фракции ткани эндометрия проводили стандартизованным биохимическим методом с разделением связанного и несвязанного гормона углем, покрытым декстраном [1]. Концентрацию рецепторов пересчитывали на 1 мг белка, осаждаемого протамином сульфатом. Этот метод позволяет избавиться от неконтролируемых примесей положительно заряженных белков крови в цитозоле [6]. Белок определяли по методу Лоури. Исследования проводили в лаборатории клинической эндокринологии ЦКБ Медицинского центра Управления делами Президента Российской Федерации.

Результаты и обсуждение. Изучение исходного ИФ-статуса больных ЖКГЭ исследуемой возрастной категории выявило снижение продукции как γ -ИФ, так и α -ИФ в 2—4 раза по сравнению с нормальными значениями показателей в 80% случаев от общего числа обследованных больных. Полученные данные позволяют считать, что ИФ-система у обследованных больных характеризуется подавлением α -звена системы ИФ и угнетением функциональной активности Т-лимфоцитов.

Cytosol 17 β estradiol and progesterone receptor status of the endometrium was determined by standard biochemical tests involving separation of conjugated and free hormones on dextran-coated charcoal [1]. Receptor concentration per mg protein precipitated with protamine sulfate was then calculated. This method assured removal of uncontrolled admixtures of positively charged blood proteins from cytosol [6]. Lowry test was used to measure protein content. The tests were carried out at the Clinical Endocrinology Laboratory, Central Clinical Hospital, Medical Center, Administration of President of Russian Federation.

Results and Discussion. At baseline 80% of the patients with endometrial hyperplasia had a 2–4-fold decrease in production of both α -IF and γ -IF as compared to normal. This finding suggested that the patients had inhibition of α -IF system and decreased T-lymphocyte activity.

The IF deficiency was associated with changes in immunity characteristics (table 1) such as decreased contents of T-lymphocytes and their subpopulations (T-helpers and T-suppressors) in most cases.

After amixin therapy α -IF and γ -IF production returned to normal in most patients except 3 (20%) women in whom the tests remained decreased 2-fold. There were no changes in the α -IF and γ -IF production in the control. These findings are in agreement with previous results [5]. Immunotherapy resulted in normalization of cell immunity tests as increase in T-lymphocytes and their subpopulations and thus corrected a most important homeostasis system.

In the test group cytosol ER demonstrated a statistically significant fall during amixin immunotherapy (table 2) while no significant changes were found in endometrial cytosol PR. The progesterone-like effect manifesting itself as a fall in

Т а б л и ц а 1

Показатели иммунитета больных ЖКГЭ в процессе иммунотерапии (n=15)

Immunity parameters in patients with endometrial hyperplasia during immunotherapy (n=15)

Антиген	Специфичность	Содержание антигенположительных клеток, %		
		до лечения	после лечения	доноры
CD3	Т-лимфоциты T-lymphocytes	51,93 $\pm$ 2,7	62,01 $\pm$ 2,08*	60—75
CD4	Т-хелперные/индукторные лимфоциты T-helpers/inducers	32,03 $\pm$ 2,78	44,10 $\pm$ 2,9*	35—46
CD8	Т- супрессорные/цитотоксические клетки T- suppressors/cytotoxic	21,87 $\pm$ 0,91	26,02 $\pm$ 4,95*	25—30
CD20	В-лимфоциты B-lymphocytes	8,64 $\pm$ 1,18	9,53 $\pm$ 1,99	5—15
HLA-DR	В-лимфоциты, активированные Т-лимфоцитами B-lymphocytes, activated T-lymphocytes	12,41 $\pm$ 1,6	9,08 $\pm$ 1,6	7—15
CD38	Активированные лимфоциты Activated lymphocytes	24,97 $\pm$ 3,94	30,26 $\pm$ 2,36	24—40
CD25	Рецептор интерлейкина-2 Interleukin-2 receptor	3,71 $\pm$ 1,08	3,01 $\pm$ 0,73	0—5
CD16	Естественные киллеры Natural killers	15,1 $\pm$ 3,02	18,68 $\pm$ 1,79	10—20
Antigen	Specificity	before treatment	after treatment	untreated donors
		Percentage of antigen-positive cells		

Примечание. Здесь и в табл. 2 звездочка — различие между показателями достоверны ($p < 0,05$) с вероятностью 95%.

Note. Here and in table 2 the differences are statistically significant ($p < 0,05$), probability 95%.

Т а б л и ц а 1

ИФ-дефицитное состояние у большинства пациенток с гиперпластическим процессом эндометрия сочеталось с изменением ряда показателей иммунитета (табл. 1). Так, в сравнении с параметрами здоровых женщин-доноров выявлено снижение показателей Т-лимфоцитов и их субпопуляций — Т-хелперных/индукторных и Т-супрессорных / цитотоксических клеток.

После курса лечения амиксином продукция α - и γ -ИФ нормализовалась у большинства больных опытной группы, оставаясь сниженной в 2 раза лишь у 3 (20%) больных, и не претерпевала существенных изменений у пациентов контрольной группы. Полученные результаты согласуются с данными ранее проведенных исследований [5]. Иммуноterapia приводила к нормализации измененных показателей клеточного иммунитета — увеличению содержания Т-лимфоцитов и их субпопуляций, осуществляя таким образом коррекцию одной из важнейших систем гомеостаза.

Измерение уровня рецепторов показало статистически достоверное снижение концентрации РЭ в цитозоле у больных опытной группы в процессе иммунотерапии амиксином (табл. 2). Значимых изменений содержания в цитозоле клеток эндометрия РП выявлено не было. Обнаруженный прогестероноподобный эффект, выражающийся в снижении количества цитозольных РЭ [9], может свидетельствовать о потенциальном участии индукторов ИФ в обеспечении ростингибирующего эффекта в отношении пролиферативно измененного эндометрия [3].

На 2-м этапе исследования мы оценивали клинко-морфологическую эффективность гормонального лечения с предшествующей иммунотерапией амиксином. Срок наблюдения — 3 мес. Оценке подлежали клинически значимые

Таблица 2

Содержание рецепторов половых стероидных гормонов в ткани эндометрии у больных ЖКГЭ

Endometrial steroid receptor content in patients with endometrial hyperplasia

Группа без иммунотерапии (n=10)			Группа с иммунотерапией (n=15)		
рецепторы	кюретаж	пайпель	рецепторы	кюретаж до иммунотерапии	пайпель после иммунотерапии
РП / PR РЭ / ER	81,33±21,02 194,66±32,33	101,2±24,46 188,33±33,1	РП РЭ	69,97±19,17 221,7±37,2	91,3±15,4 102,3±17,74*
receptors	curettage	pipell	receptors	curettage before immunotherapy	pipell after immunotherapy
Patients without immunotherapy n=10			Patients without immunotherapy n=15		

cytosol ER [9] may be suggestive of IF inducer contribution to growth-inhibition effect in the proliferative endometrium [3].

Stage 2 of our study was evaluation of clinical morphological efficacy of hormonotherapy preceded with amixin immunotherapy. Follow-up time was 3 months. Evaluation parameters were clinically significant metrorrhagia as indication to surgery, histology of surgical specimens and endometrial tissue obtained by Pipell after 3 months of hormonotherapy. Table 3 summarizes the study findings. No morphological response was found in 3 (20%) patients receiving amixin and in 5 (50%) cases with hormonotherapy alone including 3 women undergoing surgery at 1.5-2 months from treatment start. Partial response was detected in 2 (13%) and complete response in 10 (26.6%) test patients, cf. to 1 (15) and 4 (40%) in the control. Normalization of menstrual function (two-phase menstrual cycle) was found in 6 (40%) patients from immunotherapy group only.

Our interim findings suggest that amixin therapy prior to hormonal treatment leads to normalization of decreased interferon and immune statuses, positive shifts in receptor status and more rapid and complete clinical and morphological response of patients with endometrial hyperplasia at late reproductive and premenopausal age.

Таблица 3

Клинко-морфологическая эффективность гормонального лечения в комплексе с иммунотерапией больных ЖКГЭ (в течение 3 мес)

Clinical and morphological efficacy of treatment for endometrial hyperplasia (three month follow-up)

Группа пациентов	ЖКГЭ			Прлиферативный эндометрий	Секреторный эндометрий
	диффузная		очаговая		
	оперативное лечение	консервативное лечение			
С иммунотерапией (n=15) Immunotherapy (n=15)	—	20%	13%	27%	40%
Без иммунотерапии (n=10) No immunotherapy (n=10)	30%	20%	10%	40%	—
Patient group	surgery	conservative treatment	focal	Proliferative endometrium	Secretory endometrium
	diffuse				
	Endometrial hyperplasia				

Table 3

метроррагии, явившиеся показанием для оперативного лечения, и результаты гистологического исследования операционного материала, а также ткань эндометрия, полученная с помощью пайпеля после 3 мес гормональной терапии. Анализ данных представлен в табл. 3. Отсутствие морфологического эффекта было у 3 (20%) больных, получавших амиксин, и у 5 (50%), получавших только гормональную терапию, 3 из которых были оперированы через 1,5—2 мес от начала лечения. У больных опытной группы частичный эффект отмечался в 2 (13%) случаях и полное излечение — в 10 (26,6%), у больных контрольной группы — в 1 (10%) и в 4 (40%) соответственно. Причем нормализация менструальной функции, о чем свидетельствует двухфазный менструальный цикл, произошла у 6 (40%) больных только в группе с иммунотерапией.

Таким образом, полученные нами предварительные результаты позволяют сделать вывод, что предшествующая гормональному лечению иммунотерапия амиксином способствует нормализации ранее сниженных показателей интерферонового и иммунного статуса, сопровождается позитивными изменениями рецепторного статуса и приводит к более быстрому и полному клинико-морфологическому эффекту у больных ЖКГЭ позднего репродуктивного и пременопаузального периода.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCE

1. Бассалык Л. С. Рецепторы стероидных гормонов в опухолях человека. — М., 1987.

© Коллектив авторов, 2000
УДК 616-006.04-085.277.3

С. В. Топчиева, В. А. Горбунова, М. Б. Бычков, Л. Ф. Романова,
Н. В. Любимова, Г. Б. Нью-Тян-Де

ЭТИОЛ (АМИФОСТИН) — НОВЫЙ ЦИТОПРОТЕКТОР, ИСПОЛЬЗУЕМЫЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

НИИ клинической онкологии

За последние годы в современной онкологии значительно расширился арсенал химиотерапевтических препаратов. Однако развитие тяжелых побочных реакций вынуждает уменьшать дозы либо задерживать проведение очередного курса лечения, что снижает продолжительность эффекта и качество жизни больных. Недостаточный терапевтический эффект противоопухолевых лекарств связан с тем, что большинство из них не могут различать опухолевые и нормальные клетки и воздействовать выборочно на опухолевую ткань [3, 4].

Со времени зарождения и развития противоопухолевой химиотерапии предлагались различные способы предупреждения и уменьшения токсических эффектов. Однако

- Варданян Н. В., Николаева В. И., Попов В. Ф. // Современные аспекты применения интерферонов и других иммуномодуляторов. — М., 1990. — С. 15—16.
- Воронцова А. Л. // Экспер. онкол. — 1989. — Т. 11., № 6. — С. 49—54.
- Григорян С. С., Иванова А. М., Прицкер А. Д., Ершов Ф. И. Определение интерферонового статуса в цельной крови у людей при массовых обследованиях. — М., 1989.
- Григорян С. С., Иванова А. М., Хаджаев Ш. Х., Ершов Ф. И. // Вопр. вирус. — 1990. — № 1. — С. 61—64.
- Дегтярь В. Г. // Вопр. мед. химии. — 1984. — № 1. — С. 122—126.
- Запорожан В. Н. // Современные аспекты изучения гиперпластических процессов репродуктивной системы женщины. — М., 1987. — С. 12—18.
- Кузнецов В. П., Беляев Д. Л., Бабаянц А. А. // Журнал микробиол. — 1996. — № 5 — С. 104—109.
- Сергеев П. В., Ткачева Н. Ю., Карева Е. Н. // Акуш. и гин. — 1994. — № 5. — С. 6—8.
- Codegoni A. M., Landoni F. et al. // Cancer. — 1996. — Vol. 78, N 3. — P. 448—453.
- De-Cicco-Nardone, Rossiello F. et al. // Anticancer Res. — 1996. — Vol. 16, N 1. — P. 161—169.
- Scambia G., Panici P., Bataglia F. et al. // Cancer. — 1991 — Vol. 27, N 1. — P. 51—53.
- Sica G., Iacopino F., Lama G. et al. // Gynecol. Oncol. — 1993. — Vol. 50, N 2. — P. 185—190.

Поступила 10.08.99 / Submitted 10.08.99

S.V.Topchiyeva, V.A.Gorbunova, M.B.Bychkov,
L.F.Romanova, N.V.Lyubimova, G.B.Nu-Tyan-De

ETHIOL (AMIFOSTINE), A NEW CYTOPROTECTOR TO BE USED WITH CYTOSTATIC THERAPY

Institute of Clinical Oncology

Many new agents were used in cancer chemotherapy over the last years. However, their severe side effects usually required dose reduction or delay in successive cycles which resulted in lower response to treatment and poorer quality of life. The low effectiveness of antitumor drugs may be due to their inability to distinguish neoplastic from normal cells and to act selectively on tumor tissues [3,4].

Various approaches were proposed to reduce the side effects and to protect the body from toxicities of antitumor therapy, but none could be considered universal selective cytoprotectors [1].

The cytoprotectors should meet certain requirements, i.e. they must reduce toxicity of chemo/radiotherapy without