

и лечения рака молочной железы: Тезисы симпозиума. Орел, 9—10 июня, 1993 г. Орл обл онкол диспансер. СПб., 1993. с. 23—4.

10. Gonzales B.M., Lopes-Maniz J.T., Battel F.J. et al. Estado actual de los tratamientos locoregionales en el cancer de mama en estadios precoces. *Oncologia* 1991;14(1):11—2, 17—8, 21—2.

11. Villeirs G. et al. Ductal carcinoma in situ (DCIS): Correlation between mammological differentiation. *Abstr 10th European congress of Radiology, Vienna, Austria. March 2—7, 1997. Amsterdam, 1997. p. 2—29.*

12. Connolly J.L., Rocht A., Boyages J. et al. In situ carcinoma of the breast. *Annu Rev Med.* 1989;40:173—80.

13. Barillari P., Leuzzi R., Nardi M. et al.

Resultati della chirurgia conservativa net carcinoma mammario T1. *Nostra esperieza su 66. Casi trattati.* Minerva chir 1994;49(11):1083—8.

14. Fisher E.R., Leeming R., Anderson S. et al. Conservative management of intraductal carcinoma of the breast. *J Surg Oncol* 1991;47:139—47.

15. Schwartz G.F., Finkel G.C., Garcia J.C., Patchefsky A.S. Subclinical ductal carcinoma in situ of the breast. Treatment by local excision and surveillance alone. *Cancer* 1992;70(10):2468—74.

16. Silverstein M.J., Waisman J.R., Gamagami P. et al. Intraductal carcinoma of the breast (208 cases). Clinical factors influencing treatment choice. *Cancer* 1990;66(1):102—8.

17. Груева А., Тодоров В., Гаврилов И. и др. Выживаемость больных внутрипротоковым раком молочной железы. Влияние микроинвазии на метастазирование в подмышечных лимфоузлах. *Онкология* 1993;30(Suppl 1):122—3.

18. Харченко В.П., Панышин Г.А., Чхиквадзе В.Д. и др. Варианты органосохранного лечения рака молочной железы I стадии. Актуальные проблемы профилактики и лечения рака молочной железы. Тезисы симпозиума. Орел, 9—10 июня, 1993 г. Орл обл онкол диспансер. СПб., 1993. с. 115—6.

19. Kurtz J.M., Spitalier J.M., Amalric R. et al. The prognostic significance of late local recurrence after breast conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;18(1):87.

ВЛИЯНИЕ ЛИМФОКИНОВ НА ЛЕКАРСТВЕННУЮ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Л.Т. Алимходжаева

Республиканский онкологический научный центр МЗ Республики Узбекистан, Ташкент

EFFECT OF LYMPHOKINES ON DRUG RESISTANCE OF BREAST TUMOR

L.T. Alimkhodzhaeva

Republican Cancer Research Center, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent

The paper considers the effect of cytokines isolated from autologous peripheral lymphocytes on the kinetics of breast cancer, which is exhibited by induced apoptosis and inhibited proliferation. The effect achieved leads to the conclusion that the isolated cytokines have antitumor action.

В настоящее время лечение онкологических больных неразрывно связано с хирургическим вмешательством в комплексе с химиолучевой терапией. К сожалению, применение любых цитотоксических препаратов — синтетических, полусинтетических, природных — нередко ограничено из-за их высокой токсичности и недостаточной избирательности. В связи с этим проблема поиска дополнительных методов лечения, способных подавить рост и распространение злокачественных опухолей, устранить последствия традиционной полихимиотерапии, достичь у больного состояния стабильной и, по возможности, максимально длительной ремиссии, чрезвычайно актуальна. При этом поиск лекарственных средств должен быть направлен не только на уничтожение популяции опухолевых клеток, но и на восстановление противоопухолевой резистентности организма [1—3]. Именно поэтому внимание исследователей все больше привлекает перспектива применения в схеме лечения онкологических больных естественных цитокинов, в частности препаратов интерферона (ИФН). Установленное антиканцерогенное действие ИФН положило начало изучению его участия в формировании противоопухолевой резистентно-

сти организма [4, 5]. Современные данные о роли ИФН в канцерогенезе не исключают, что ингибирующее действие этого цитокина на этапе инициации опухолевого процесса обусловлено его участием в регуляции экспрессии онкогенов и других участков генома, ответственных за злокачественную трансформацию клеток. В исследованиях показано, что ИФН не только тормозит формирование трансформированного фенотипа клеток, индуцированного онкогенами *ras*, *mos* и некоторыми другими, но и способствует его реверсии к нормальному фенотипу. На этапе прогрессирования злокачественного роста более важную роль играют, по-видимому, такие эффекты ИФН, которые вносят свой вклад в процесс формирования противоопухолевой резистентности организма [6].

Несмотря на впечатляющие положительные результаты при лечении онкологических больных ИФН, их использование лимитировано из-за высокой стоимости и большого числа осложнений, развивающихся при длительном применении [7].

Наряду с этим известны сообщения, свидетельствующие о возможном использовании для восстановления противоопухолевой резистентности и повышения эффективности лечения онколо-

гических больных различных локализаций цитокинов, выделяемых из крови самого пациента [8]. Однако полученные результаты не дают представлений о механизме действия на опухоль цитокинов из аутокрови и, значит, не позволяют судить о роли этих биологических факторов в достижении противоопухолевого эффекта. Следовательно, основной целью нашего исследования было изучение морфологических изменений в опухоли под действием цитокинов, полученных путем ультразвуковой (УЗО) и гравитационной обработок аутокрови и сопоставление их с действием циклоферона, наиболее доступного и широко применяемого в онкологии препарата из класса рекомбинантных ИФН.

После УЗО периферической крови выделенные при этом факторы функциональной активности лимфоцитов вызывают различные изменения при действии на опухолевые клетки.

В предлагаемом способе цель достигается однократным озвучиванием взвеси лимфоидных клеток частотой 3 МГц, интенсивностью 0,6 Вт/см² при экспозиции 1 мин в непрерывном режиме (указанные параметры являются оптимальными, и их выбор осуществлен эмпирически в экспериментальных условиях). При этом из лимфоцитов, подвергаемых УЗ-воздействию, за короткий промежуток времени без дополнительного введения каких-либо митогенов и, в частности, без добавления фитогемагглютинина выделяется достаточно активный стимулятор лимфоцитов.

Анализ проведенного эксперимента показал, что в I серии опыта опухолевые клетки после обработки их аутосывороткой с УЗ-воздействием образовали крупные конгломераты, которые трудно было разрушить пипетированием. Мы назвали это явление «агглютинацией опухолевых клеток». Морфологический анализ апоптоза и пролиферации, имеющих важное значение в кинетических процессах опухоли, позволил выявить значительные различия этих процессов в зависимости от воздействия.

Так, в I серии опыта число апоптозных клеток было значительно выше (апоптотический индекс — АИ — 12,4%), чем во всех других сериях эксперимен-

та. Митотический индекс (МИ) при этом снизился в 3,5 раза по сравнению с воздействием необработанной сыворотки (МИ I — 1,0%; МИ II — 3,5%).

Во II серии опыта содержание апоптозных клеток повысилось по сравнению с IV и V сериями, но было значительно меньше, чем в I серии (АИ I — 12,4%, АИ II — 1,8%). Агглютинация опухолевых клеток во II серии опыта была слабой, а слипшиеся клетки легко разбивались при пипетировании.

В III серии опыта, когда опухолевые клетки одних больных обрабатывались сывороткой, а других — подвергались УЗ-воздействию, индукция апоптоза была выше, чем при действии сыворотки без УЗ-обработки и в IV и в V сериях эксперимента, но значительно ниже, чем при действии обработанной аутосывороткой (АИ III — 2,9%, АИ I — 12,4%). При этом пролиферация не изменялась, о чем свидетельствует величина МИ (МИ III — 1,5%), агглютинация опухолевых клеток также была слабой. Воздействие необработанной сыворотки на опухолевые клетки одних больных (IV серия) вызывало наименьшую индукцию апоптоза (АИ IV — 0,6%), МИ достоверно не отличался от воздействия обработанной сыворотки других больных (МИ IV — 1,3%, МИ III — 1,5%).

Следует особо отметить, что добавление в культуру опухолевых клеток циклоферона (V серия), относящегося к группе рекомбинантных ИФН, практически не влияло на морфологические изменения в клетках новообразований и соответствовало морфологическим изменениям в случае воздействия необработанной гетеросывороткой (АИ V — 0,8%, АИ IV — 0,6%; МИ V — 1,3%, МИ IV — 1,3%).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о выраженном воздействии цитокинов, выделенных из аутологичных лимфоцитов периферической крови на кинетические особенности опухолей молочной железы, что проявляется преимущественно в индукции апоптоза и ингибировании пролиферации. Достигнутый результат позволяет считать, что выделенные цитокины обладают противоопухолевым эффектом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воронцова А.Л., Гаврина Г.Б., Кудрявец Ю.И., Захарычев В.Д. Сывороточный тест для определения риска появления метастазов у онкологических больных. Экспер онкол 1991;(13):25—7.
2. Воронцова А.Л., Кудрявец Ю.И., Фадеев В.А. Влияние интерферона на токсический эффект и противоопухолевую активность винбластана при комбинированной терапии метастазирующей карциномы Льюис. Экспер онкол 1984;(6):54—7.
3. Воронцова А.Л., Кудрявец Ю.И.,

- Фадеев В.А., Балицкий К.П. Антиметастатическое действие интерферона при хирургическом удалении экспериментальных опухолей. Экспер онкол 1983;(5):45—9.
4. Воронцова А.Л. Исследование возможной роли интерферона в сопротивляемости клетки процессу злокачественной трансформации. В кн.: Канцерогенез, методы диагностики и лечения опухолей. Киев, 1971. с. 37—8.
5. Воронцова А.Л. Роль интерферона в противоопухолевой резистентности. Экспер онкол 1989;6(11):49—54.

6. Кавецкий Р.Е. Взаимодействие организма и опухоли. Киев: Наука и думка, 1966.
7. Кузнецов В.Н., Таджибаева Ю.Т., Баймирова Л.Т. и др. Нелекарственная терапия иммунодефицитных состояний в комплексной терапии злокачественных новообразований. Труды I съезда онкологов РУ с международным участием. Ташкент, 1994. с. 68—9.
8. Кузнецов В.Н., Титов С.Г., Максимова С.В. Способ лечения иммунодефицитных состояний. Патент № IDP 05031. Ташкент, 2002.