

ВЫЖИВАЕМОСТЬ КРЫС С КАРЦИНОСАРКОМОЙ WALKER- 256 ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ОБЩЕЙ ГИПЕРТЕРМИИ

[Д. Б. Кузьменко, И. Б. Лукьянов, А. В. Ефремов, Е. С. Лукьянова](#)

*ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава
России (г. Новосибирск)*

В работе изучены показатели выживаемости крыс с карциносаркомой Walker-256 при воздействии общей гипертермии (43,5 °С) и без нее. Полученные данные свидетельствуют, что при воздействии общей гипертермии продолжительность жизни крыс с карциносаркомой Walker—256 увеличивается на 2–5 дней, или на 9–23 %.

Ключевые слова: карциносаркома Walker-256, общая гипертермия, выживаемость животных.

Лукьянова Елена Семеновна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон 8 (383) 225-39-78, e-mail: dr173@mail.ru

Ефремов Анатолий Васильевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН, заведующий кафедрой патологической физиологии и клинической патофизиологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон 8 (383) 225-39-78

Кузьменко Дмитрий Борисович — кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон 8 (383) 225-39-78, e-mail: dr172@mail.ru

Лукьянов Иван Борисович — аспирант кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», контактный телефон 8 (383) 225-39-78

Введение. Ежегодно онкологические заболевания первично выявляются у 9 млн человек во всем мире и являются причиной смерти около 5 млн человек в год. Это вторая причина смертности после сердечно-сосудистых заболеваний в развитых странах и общая причина 10 % всех случаев смерти в мире, что составляет около 6 млн летальных исходов в год.

Показатели заболеваемости и смертности превышают таковые при таких распространенных заболеваниях как туберкулез, малярия и СПИД вместе взятые [6].

Основными методами лечения в онкологии являются: хирургический, цитотоксическая химиотерапия и лучевая терапия. В настоящее время применение интенсивной или высокодозовой химиотерапии при лечении пациентов с опухолями не всегда позволяет добиться эффективных результатов. С целью преодоления химиорезистентности и повышения эффективности терапии этой категории больных продолжается интенсивный поиск новых лечебных подходов [5].

Одним из возможных направлений в этом плане является общая гипертермия (ОГ), применение которой основано на том, что опухолевые клетки избирательно термочувствительны (при повышении температуры тела до 42–45 °С) [7, 8]. Гипертермия как лечебный метод имеет давнюю историю, но, несмотря на это, продолжает привлекать к себе все возрастающее внимание специалистов в различных областях медицины, особенно онкологов и анестезиологов.

Метод общей искусственной гипертермии активно изучался в течение последних четырех десятков лет XX века [4]. Первые публикации об этом методе появились в 60-х годах XX века — Н. Н. Александров, Э. А. Жаврид [1–4]. К настоящему времени собран большой теоретический и практический материал, посвященный изучению и совершенствованию этой медицинской технологии. При тепловом воздействии опухолевая ткань перенасыщается собственными продуктами обмена, кислотами, и в ней нарушаются важные системы регуляции. Вследствие этого опухолевая клетка становится более чувствительной к лучевой или химиотерапии [6], так что их дозировки могут быть значительно снижены.

Возможность уменьшения дозы вводимых цитостатиков до 50 % с одновременным усилением противоопухолевого эффекта позволяет в ряде случаев избегать выраженного нефро-, кардио- и гепатотоксического действий химиопрепаратов. Влияние гипертермии на трансмембранный перенос и метаболизм может привести к преодолению лекарственной устойчивости и повышению иммуногенности опухоли. Не являясь канцерогенным и мутагенным агентом, гипертермия может индуцировать в опухоли как апоптоз, так и некроз клеток. В этой связи для поиска новых эффективных методов терапии злокачественных новообразований представляется актуальным дальнейшее изучение закономерностей генеза опухолей, а также подробное изучение влияния на канцерогенез ОГ.

Материал и методы. В эксперименте использовали 28 крыс-самцов Вистар массой 180–200 г. Работу с животными проводили согласно директивам Европейского сообщества (86/609/EEC) и Хельсинкской декларации. Использовали перевиваемый штамм опухоли Walker-256, поддерживаемый *in vivo* в виварии Новосибирского государственного медицинского университета. Суспензию клеток карциносаркомы Walker-256 вводили животным в мышцу бедра (1 млн клеток в 0,2 мл изотонического раствора NaCl).

Через 7 суток после перевивания опухоли животных разделили на две группы: контрольную ($n = 8$), со «спонтанным развитием опухоли», и опытную ($n = 20$), подвергнутую воздействию ОГ. Используемый способ моделирования ОГ у мелких лабораторных животных предполагает разогревание объекта исследования в резервуаре универсального водного термостата BWT-U, предназначенного для точного поддержания установленной температуры в диапазоне от 25 до 100 °С. Уровень ОГ, при котором прекращали разогрев животных, определялся ректальной температурой 43,5 °С (стадия

теплового удара). Время разогревания каждого животного было индивидуальным, не зависело от исходной температуры тела, массы и составляло не более 8 мин.

Оценивали продолжительность жизни животных в каждой группе, размеры и видимую структуру опухоли, структуру опухоли при микроскопировании с увеличениями $\times 4$, $\times 10$ с окуляром $\times 10$.

Результаты. Развитие опухоли у животных в возрасте 2–2,5 месяца с массой 200–250 г. Введение опухолевых клеток проводили в левую заднюю конечность в количестве 1 млн, что приводило к 100 % приживаемости прививаемой опухоли. Продолжительность жизни после подсадки — 20–21 день (всего 8 животных). Развитие опухоли у животных в возрасте 2–2,5 месяца с массой 200–250 г оценивали после ОГ, проведенной на 7-е сутки роста опухоли. Продолжительность жизни составляла 23–25 дней (всего 20 животных). Метастазирование опухоли: мы не отмечали метастазов ни в паховые лимфатические узлы, ни во внутренние органы за исключением одного случая, где были найдены метастазы в легких, которые были обнаружены как макро-, так и микроскопически. Макроскопически опухоли, расположенные в конечности, представлены в виде часто инкапсулированного узла размером 2–4 см серо-белого цвета с кистами, наполненными серозной или серозно-геморрагической жидкостью, имелись участки некроза и кровоизлияний. Микроскопически опухоль являет собой у разных животных низкодифференцированную аденокарциному или недифференцированный рак.

Выводы. Таким образом, проведение однократной ОГ до температуры 43,5 °С животным с опухолью Walker-256 приводит к увеличению продолжительности жизни на 2–5 дней, что составляет 9–23 %.

Список литературы

1. Применение гипертермии и гипергликемии при лечении злокачественных опухолей / Н. Н. Александров, Н. Е. Савченко, С. З. Фрадкин, Э. А. Жаврид. — М. : Медицина, 1980. — 256 с.
2. Александров Н. Н. Гипертермия-перекисление в комплексном лечении злокачественных новообразований / Н. Н. Александров. — М. : ВНИИМИ, 1976. — 111 с.
3. Александров Н. Н. К использованию гипертермии в лечении злокачественных опухолей / Н. Н. Александров, С. З. Фрадкин // Новости онкологии. — Л. : НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова, 1970. — С. 3–9.
4. Жаврид Э. А. Гипертермия и гипергликемия в онкологии / Э. А. Жаврид, С. П. Осинский, С. З. Фрадкин. — Киев : Наукова Думка, 1987. — 256 с.
5. Коноплянников А. Г. Электромагнитная гипертермия (СВЧ- и УВЧ-диапазонов) при лечении опухолевых и неопухолевых заболеваний / А. Г. Коноплянников // Физическая медицина. — 1991. — Т. 1. — Сигнальный номер. — С. 1–11.
6. Мардынский Ю. С. Гипертермия как универсальный радиосенсибилизатор [Электронный ресурс] / Ю. С. Мардынский, О. К. Курпешев, С. И. Ткачев // V Российская онкологическая конференция. — М., 2001. — Режим доступа : <http://www.rosoncweb.ru/library/5th-conf/47.html>.
7. Применение гипертермии в комплексном лечении злокачественных опухолей / Н. Е. Савченко, Н. Н. Александров, С. З. Фрадкин [и др.] // Здоровоохранение Белоруссии. — 1972. — № 2. — С. 3–9.
8. Светицкий П. В. Использование тепла в лечении злокачественных опухолей / П. В. Светицкий. — Ростов н/Д : «Эверест», 2001. — 160 с.

SURVIVAL OF RATS WITH WALKER-256 CARCINOSARCOMA AT THE INFLUENCE OF GENERAL HYPERTHERMIA

I. B. Lukyanova, D. B. Kuzmenko, A. V. Efremov, E. S. Lukyanova

SEI HPE «Novosibirsk State Medical University Minhealthsocdevelopment» (Novosibirsk c.)

Indicators of survival of rats with Walker-256 carcinosarcoma are studied at influence of the general hyperthermia (43,5 °C) and without it in the work. The obtained data testify that life expectancy of rats with Walker—256 carcinosarcoma increases for 2–5 days, or by 9–23% at influence of the general hyperthermia.

Keywords: Walker-256 carcinosarcoma, general hyperthermia, survival of animals.

About authors:

Lukyanova Elena Semenovna — candidate of medical sciences, assistant professor of pathological physiology and clinical pathophysiology chair at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», office phone 8 (383) 225-39-78, e-mail: dr173@mail.ru

Efremov Anatoly Vasilyevich — doctor of medical sciences, professor, corresponding member of the RAMS, head of pathological physiology and clinical pathophysiology chair at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», office phone 8 (383) 225-39-78

Kuzmenko Dmitry Borisovich — candidate of medical sciences, senior teacher of pathological physiology and clinical pathophysiology chair at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», office phone 8 (383) 225-39-78, e-mail: dr172@mail.ru

Lukyanov Ivan Borisovich — post-graduate student of of pathological physiology and clinical pathophysiology chair at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», office phone 8 (383) 225-39-78

List of the Literature:

1. Hyperthermia and hyperglycemia application at treatment of malignant tumors / N. N. Aleksandrov, N. E. Savchenko, S. Z. Fradkin, E. A. Zhavrid. — M: Medicine, 1980. — 256 P.
2. Aleksandrov N. N. Hyperthermia — superacidulation in complex treatment of malignant new growths / N. N. Aleksandrov. — M: ASRIMMTI, 1976. — 111 P.
3. Aleksandrov N. N. hyperthermia in treatment of malignant tumors / N. N. Aleksandrov, S. Z. Fradkin // oncology News. — L.: Oncology scientific research institute n. a. prof. N. N. Petrov, 1970. — P. 3-9.A

4. Zhavrid E. A. Hyperthermia and hyperglycemia in oncology / E. A. Zhavrid, S. P. Osinsky, S. Z. Fradkin. — Kiev: Naukova Dumka, 1987. — 256 P.
5. Konoplyannikov A. G . Electromagnetic hyperthermia (MWF — and HFA-ranges) at treatment of tumoral and nontumoral diseases / A. G. Konoplyannikov // Physical medicine. — 1991. — V. 1 . — First issue. — P. 1-11.
6. Mardynsky Y. S. Hyperthermia as universal radio sensitizer [electronic resource] / Y. S. Mardynsky, O. K. Kurpeshev, S. I. Tkachev // V Russian oncological conference. — M, 2001. — Access mode: [http: // www.rosoncweb.ru. / library/5th-conf /47.html](http://www.rosoncweb.ru./library/5th-conf/47.html)
7. Hyperthermia application in complex treatment of malignant tumors / N. E. Savchenko, N. N. Aleksandrov, S. Z. Fradkin [etc.] // Health care of Belarus. — 1972 . — № 2. — P. 3-9.
8. Svetitsky P. V. Usage of heat in treatment of malignant tumors / P. V. Svetitsky. — Rostov-on-Don: «Everest», 2001. — 160 P.