

Научно-исследовательский институт онкологии имени Н.Н. Петрова
ОТДЕЛ КАНЦЕРОГЕНЕЗА И ОНКОГЕРОНТОЛОГИИ

197758 Санкт-Петербург,
Песочный-2, ул. Ленинградская, 68

тел. (812) 596-6539; факс (812) 596-8947
E-mail: aging@mail.ru

26 апреля 2011 г.

**Влияние препарата осмата калия на рост перевиваемой
опухоли Эрлиха у мышей**

(Предварительный отчет)

1. Введение

Представленное исследование посвящено изучению влияния препарата осмата калия на рост перевиваемой солидной опухоли Эрлиха и выживаемости мышей при внутрибрюшинном введении препарата. Штамм опухоли Эрлиха многие годы используется для предварительного скрининга соединений с возможной противоопухолевой активностью (Экспериментальная оценка противоопухолевых препаратов в СССР и США. /Под ред. З.П. Софьиной, А.Б. Сыркина (СССР), А. Голдина, А. Клейна (США). М. Медицина, 1979, 296 с.) Внутрибрюшинный метод введения препарата был выбран для проведения эксперимента в связи с тем, что он является наиболее эффективным методом доставки препарата к мишени (опухолевым клеткам) при наименьшем необходимом количестве вводимого соединения.

2. Материалы и методы исследования

2.1 Препараты

Использовались следующие субстанции:

- Вода для инъекций (для контроля, Эллара, Россия)
- Цисплатин (Эбеве, Австрия)
- Препарат осмат калия (предоставлен Заказчиком)

2.2 Животные

В исследовании использовали мышей-самцов аутбредной линии SHR собственной разводки НИИ онкологии.

Животные содержались в пластиковых клетках со стальными решетками типа Т2 и получали воду и полнорационный брикетированный корм ПК-120 (производство ООО «Лабораторкорм», Москва) ad libitum.

2.3 Штамм опухоли

В работе использован штамм перевиваемой опухоли Эрлиха мышей. Штамм поддерживается в НИИ онкологии а виде асцитного рака, представляющего суспензию опухолевых клеток, перевиваемых внутрибрюшинно. Для получения солидной опухоли данную суспензию вводили мышам подкожно.

2.4 Экспериментальные процедуры

Опухоль перевивали подкожно в правый бок в количестве 0,2 мл 10% суспензии клеток применяемого для поддержания штамма асцитного рака Эрлиха (10^7 клеток/мышь).

Препарат X и воду для инъекций (контрольной группе) вводили начиная через 48 ч после перевивки опухоли в различных режимах внутривнутрибрюшинно.

Регулярно измеряли длину и ширину опухолевых узлов. Объем опухоли рассчитывали по формуле:

$$V = (a \cdot b^2) / 2,$$

где **a** – больший, а **b** – меньший линейный размер опухолевого узла.

Эффективность терапии оценивали по торможению роста опухоли. Процент торможения роста рассчитывали по формуле:

$$(V_k - V_o) / V_k \cdot 100\%,$$

где V_k - средний объем опухоли в контрольной группе, а V_o - средний объем опухоли в опытной группе

Регистрировали сроки гибели животных для оценки выживаемости и расчета средней продолжительности жизни мышей после перевивки опухоли.

В качестве критерия эффективности терапии использовали увеличение продолжительности жизни животных (в процентах), которое определили по формуле:

$$U = (L_o / L_k - 1) \cdot 100\%,$$

где **U** – увеличение продолжительности жизни в %,

L_o – средняя продолжительность жизни в опытной группе,

L_k – средняя продолжительность жизни в контрольной группе.

В опыт были взяты следующие группы животных (Табл. 1):

Таблица 1

Группы животных в эксперименте

| группа | субстанция | Количество мышей |
|---------------|--|------------------|
| 1. контроль | вода для инъекций, 0,25 мл/мышь однократно внутривнутрибрюшинно | 12 |
| 2. цисплатин | цисплатин, 125 мкг/мышь в 0,25 мл/мышь однократно внутривнутрибрюшинно | 8 |
| 3. препарат X | препарат осмата калия, 250 мкг/мышь в 0,25 мл/мышь однократно внутривнутрибрюшинно | 10 |
| 4. препарат X | препарат осмата калия, 500 мкг/мышь в 0,25 мл/мышь однократно внутривнутрибрюшинно | 9 |
| 5. препарат X | препарат осмата калия, 250 мкг/мышь в 0,25 мл/мышь 3 раза в неделю 12 раз внутривнутрибрюшинно | 10 |
| 6. препарат X | препарат осмата калия, 500 мкг/мышь в 0,25 мл/мышь 3 раза в неделю 12 раз внутривнутрибрюшинно | 10 |

2.5 Статистический анализ результатов

Результаты, полученные при проведении экспериментов, были подвергнуты статистической обработке с целью установления достоверности выявленных различий. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

3. Результаты и обсуждение

Животные хорошо переносили введение препарата осмата калия.

Результаты исследования влияния препарата на рост солидной опухоли Эрлиха представлены в табл. 2.

Таблица 2

Влияние препарата осмата калия на рост опухоли Эрлиха.

группа № 1

контроль – вода для инъекций

| | | | | | | | | | | | | |
|--|----|------|------|------|------|------|------|------|-------|-------|-------|-------|
| день после перевивки | 2 | 14 | 17 | 21 | 24 | 28 | 31 | 36 | 41 | 45 | 49 | 52 |
| количество животных | 12 | 12 | 12 | 12 | 10 | 10 | 9 | 6 | 5 | 4 | 4 | 3 |
| среднее значение объема опухоли, мм ³ | 0 | 1277 | 2723 | 4475 | 5284 | 6696 | 6899 | 9483 | 11374 | 10762 | 14952 | 12581 |
| ошибка среднего | | 299 | 582 | 831 | 1087 | 1422 | 1278 | 2707 | 2844 | 3448 | 4936 | 4216 |

группа № 2

цисплатин внутривенно однократно

| | | | | | | | | | | | | |
|--|---|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|----|
| день после перевивки | 2 | 14 | 17 | 21 | 24 | 28 | 31 | 36 | 41 | 45 | 49 | 52 |
| количество животных | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 7 | 5 | 2 | 1 | 1 | 0 |
| среднее значение объема опухоли, мм ³ | 0 | 641 | 1381 | 2364 | 3848 | 6592 | 6270 | 9501 | 5301 | 4063 | 7149 | |
| ошибка среднего | | 205 | 437 | 703 | 967 | 1728 | 1530 | 2807 | 2651 | 4062 | 7148 | |
| p | | 0,01 | 0,08 | 0,07 | 0,34 | 0,96 | 0,76 | 0,10 | 0,17 | 0,31 | 0,46 | |
| торможение роста опухоли | | 50% | 49% | 47% | 27% | 2% | 9% | 0% | 53% | 62% | 52% | |

группа № 3

препарат осмата калия 250 мкг/мышь однократно

| | | | | | | | | | | | | |
|--|----|------|------|------|------|------|------|------|----|----|----|----|
| день после перевивки | 2 | 14 | 17 | 21 | 24 | 28 | 31 | 36 | 41 | 45 | 49 | 52 |
| количество животных | 10 | 10 | 10 | 10 | 8 | 7 | 5 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| среднее значение объема опухоли, мм ³ | 0 | 1200 | 5658 | 6392 | 6402 | 7896 | 6387 | 6310 | | | | |
| ошибка среднего | | 294 | 2399 | 2441 | 1760 | 1900 | 1645 | 3178 | | | | |
| p | | 0,86 | 0,26 | 0,47 | 0,60 | 0,62 | 0,81 | 0,48 | | | | |
| торможение роста опухоли | | 6% | -108 | -43% | -21% | -18% | 7% | 33% | | | | |

группа № 4

препарат осмата калия 500 мкг/мышь однократно

| | | | | | | | | | | | | |
|--|---|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| день после перевивки | 2 | 14 | 17 | 21 | 24 | 28 | 31 | 36 | 41 | 45 | 49 | 52 |
| количество животных | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 8 | 7 | 7 | 7 | 7 | 6 | 5 |
| среднее значение объема опухоли, мм ³ | 0 | 521 | 1200 | 2416 | 3527 | 2916 | 1969 | 3336 | 6345 | 8057 | 8036 | 9191 |
| ошибка среднего | | 197 | 435 | 1018 | 1518 | 1343 | 849 | 1282 | 2486 | 2980 | 3116 | 4135 |
| p | | 0,05 | 0,05 | 0,13 | 0,36 | 0,07 | 0,01 | 0,07 | 0,21 | 0,57 | 0,27 | 0,58 |
| торможение роста опухоли | | 59% | 56% | 46% | 33% | 56% | 71% | 65% | 44% | 25% | 46% | 27% |

группа № 5

препарат осмата калия 250 мкг/мышь 12-кратно

| | | | | | | | | | | | | |
|--|----|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| день после перевивки | 2 | 14 | 17 | 21 | 24 | 28 | 31 | 36 | 41 | 45 | 49 | 52 |
| количество животных | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 8 | 8 | 5 | 2 | 1 | 1 | 1 |
| среднее значение объема опухоли, мм ³ | 0 | 846 | 1729 | 2710 | 3305 | 4990 | 6131 | 5950 | 5627 | 32 | 32 | 0 |
| ошибка среднего | | 335 | 491 | 708 | 820 | 1143 | 1415 | 2142 | 5595 | 31 | 31 | |
| p | | 0,35 | 0,21 | 0,12 | 0,16 | 0,36 | 0,69 | 0,33 | 0,43 | 0,04 | 0,04 | 0,06 |
| торможение роста опухоли | | 34% | 36% | 39% | 37% | 25% | 11% | 37% | 51% | 100% | 100% | 100% |

группа № 6

препарат осмата калия 500 мкг/мышь 12-кратно

| | | | | | | | | | | | | |
|--|----|------|-------|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| день после перевивки | 2 | 14 | 17 | 21 | 24 | 28 | 31 | 36 | 41 | 45 | 49 | 52 |
| количество животных | 10 | 10 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 7 | 5 | 3 | 3 | 3 |
| среднее значение объема опухоли, мм ³ | 0 | 375 | 605 | 905 | 1428 | 2949 | 3319 | 4499 | 6317 | 2888 | 6737 | 6680 |
| ошибка среднего | | 137 | 181 | 247 | 385 | 822 | 997 | 1430 | 2639 | 1218 | 2690 | 2954 |
| p | | 0,01 | 0,001 | 0,001 | 0,01 | 0,04 | 0,04 | 0,14 | 0,22 | 0,08 | 0,19 | 0,30 |
| торможение роста опухоли | | 71% | 78% | 80% | 73% | 56% | 52% | 53% | 44% | 73% | 55% | 47% |

Следует отметить, что в таблице 2 представлены результаты измерения объема опухоли только до 52-го дня после перевивки. Это обусловлено тем, что в более поздние сроки опыта из-за роста опухоли все мыши в контроле (группа 1) пали.

Представленные выше данные свидетельствуют о том, что однократное внутрибрюшинное введение препарата осмата калия в дозе 250 мкг/мышь не влияло на рост опухоли.

Однократное внутрибрюшинное введение препарата осмата калия в дозе 500 мкг/мышь несколько тормозило рост опухоли, хотя не во все сроки это торможение было статистически достоверным. В то же время в этой группе у одной мыши опухоль не привилась, а у второй – рассосалась, не достигнув существенного объема.

12-кратное внутрибрюшинное введение препарата осмата калия в дозе 250 мкг/мышь несколько тормозило рост опухоли, хотя статистически недостоверно. У одной мыши в группе, тем не менее, опухоль рассосалась, не достигнув существенного объема, но спустя неделю снова начала расти. Следует отметить, что спонтанное рассасывание перевиваемых опухолей иногда наблюдается и без воздействия препаратов под влиянием трансплантационного иммунитета.

12-кратное внутрибрюшинное введение препарата осмата калия в дозе 500 мкг/мышь статистически достоверно тормозило рост опухоли с 14-го по 31-й день после перевивки. Максимальное торможение роста опухоли составляло 80%, что свидетельствует о достаточно высокой противоопухолевой эффективности препарата осмата калия в этом режиме введения.

Для более полного и объективного анализа противоопухолевого эффекта целесообразно изучить его влияние на рост спонтанных и индуцированных новообразований у животных.

Результаты исследования влияния препарата осмата калия на среднюю продолжительность жизни мышей с опухолью Эрлиха представлены в табл. 3.

Таблица 3

Влияние препарата X на продолжительность жизни мышей с солидной опухолью Эрлиха.

| № группы | Субстанция и метод введения | Средняя продолжительность жизни животных после перевивки опухоли, дни |
|----------|--|---|
| 1 | контроль – вода для инъекций, внутрибрюшинно | 40,2 ± 3,46 |
| 2 | цисплатин, 125 мкг/мышь однократно | 36,4 ± 4,28 |
| 3 | препарат X, 250 мкг/мышь однократно | 32,6 ± 2,15 |
| 4 | препарат X, 500 мкг/мышь однократно | 47,0 ± 4,75 |
| 5 | препарат X, 250 мкг/мышь 12-кратно | 36,7 ± 2,61 |
| 6 | препарат X, 500 мкг/мышь 12-кратно | 42,0 ± 5,07 |

Примечание: в группах 4 и 5 не учтены животные, у которых опухоль не выросла

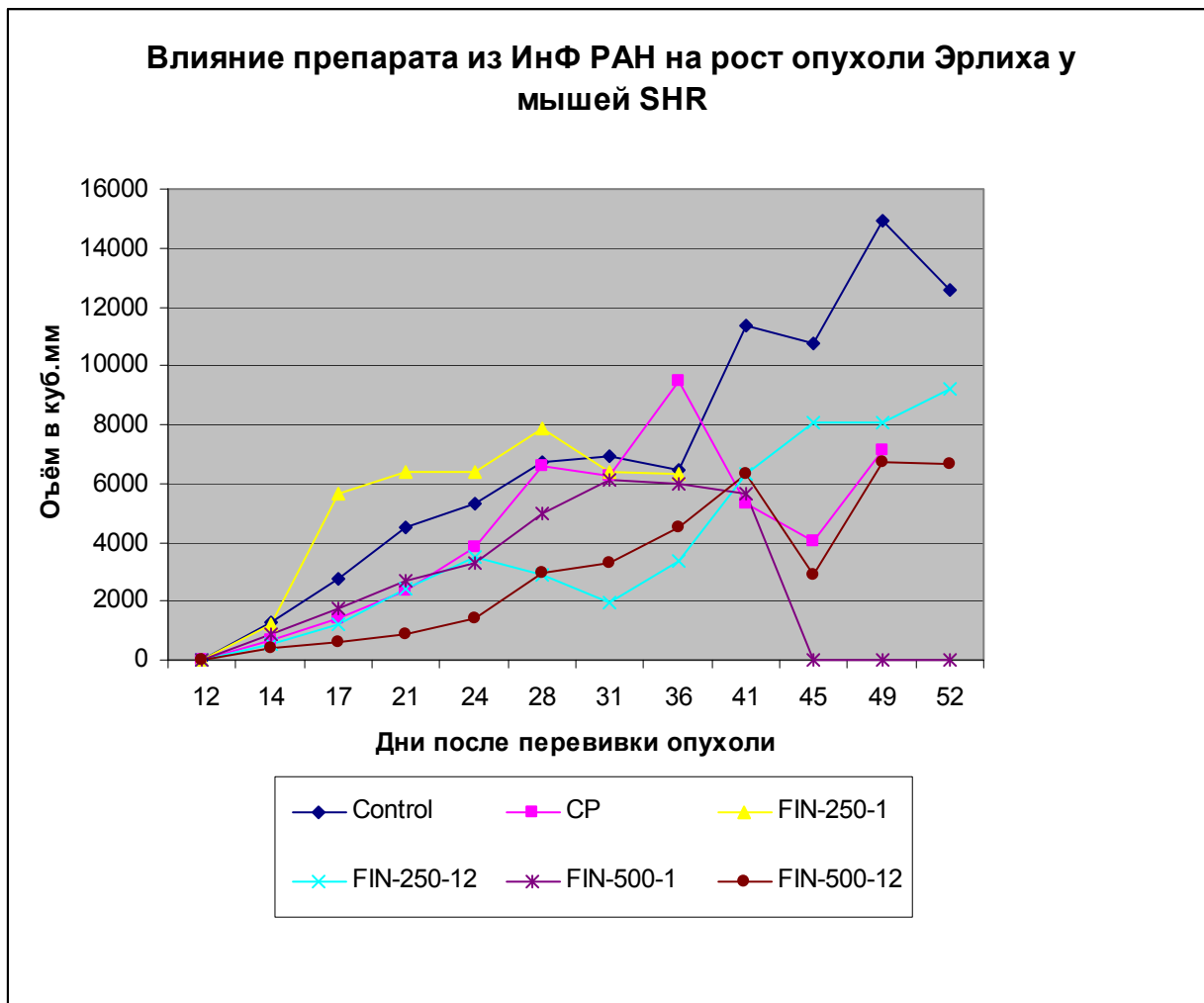
4. Выводы

Таким образом, внутрибрюшинное 12-кратное введение препарата X в дозе 500 мкг/мышь 3 раза в неделю 12 раз значительно и статистически достоверно тормозит рост солидного рака Эрлиха мышей в различные сроки.

**Руководитель отдела
канцерогенеза и онкогеронтологии
д.м.н., профессор**



Анисимов В.Н.



Влияние препарата из ИнФ РАН на выживаемость мышей
SHR с опухолью Эрлиха

