

О.Ф. МЕЛЬНИКОВ, Е.В. ЛУКАЧ, Н.В. ГРИНЬ

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ДОЦІЛЬНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ ЕФЕРЕНТНОЇ ТЕРАПІЇ ТА АРГІНІНУ ПРИ ЦИТОСТАТИЧНІЙ ІМУНОСУПРЕСІЇ

*ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України»
(дир. – акад. НАМН України, проф. Д.І. Заболотний)*

Одним з напрямків покращання комбінованого лікування хворих із злоякісними новоутвореннями голови та шиї є використання хіміотерапії (ХТ), яка дає можливість знизити частоту рецидивів пухлини та метастазування. В останні роки відбулися зміни у підході до лікування хворих з місцево-поширеним раком голови та шиї. Це стало реальним завдяки появі нових активних протипухлинних препаратів та широкому застосуванню оптимальних варіантів хіміотерапії у поєднанні з хірургічним втручанням та променевою терапією. Поряд з цим, проведення хіміотерапії дає системні негативні ефекти, які, перш за все, пов'язані з імунодепресією різних ланок системи імунітету та ураженням печінки [1, 7]. З метою зниження токсичного навантаження при хіміотерапії використовуються стимулятори загального плану, імунокоректори та засоби еферентної терапії [7, 8, 10]. Але не існує точних прогнозів ефективності різних схем комбінованої імунореабілітаційної терапії, тому в багатьох випадках стандартні схеми хіміотерапії доповнюються застосуванням препаратів різноспрямованої дії в залежності від глибини та локалізації уражень після або під час здійснення цього виду лікування [5].

Метою даної роботи було визначення можливості корекції базових параметрів імунітету та чинників природженого імунітету у щурів комбінованим використанням засобів еферентної терапії, імуно- та гепатопротекторів після моделювання хімічного імунодефіциту.

Матеріали та методи досліджень

В роботі використані щури породи Wistar розведення віварію Інституту отола-

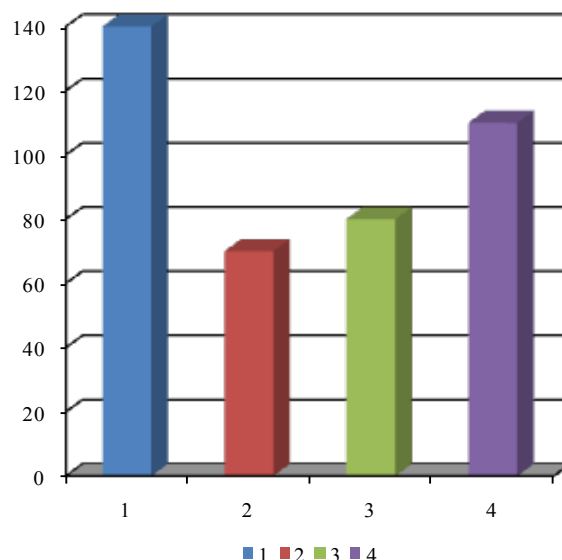
рингології НАМН України у кількості 32 тварин у віці від 3 до 34 міс з масою тіла від 180 до 220 г. Всі тварини було розподілено на групи, по 8 тварин в кожній. Перша група була контрольною, щурам всіх груп вводився внутрішньочеревно розчин циклофосфану – по 40 мг/кг маси, двічі з інтервалом 5 днів. Через 2 дні після останнього введення циклофосфану тваринами 2-ї групи підшкірно вводилось по 0, 5 мл фізіологічного розчину хлористого натрію на протязі 7 днів та амінокислота L-аргінін у вигляді розчину – одноразово 10 мг на добу. Щурам 3-ї групи на протязі цього періоду вводився per os ентеросгель (1 г одноразово на добу) та L-аргінін, як це було в 2-й групі. Тварини 4-ї групи отримували те ж саме, що й у 3-й групі, та додатково виконувались підшкірні ін'єкції імунофану, згідно з інструкцією до препарату. Через 3 дні після закінчення експериментальної імунокоригуючої терапії щури забивались (дотримуючись директив ЕС-86/609 щодо правил поводження з експериментальними тваринами) та досліджувалась маса thymus, кількість лейкоцитів у крові, відсоток лімфоцитів, як це рекомендовано М.Б. Самбур [12]. Після виділення з крові на градієнті філол. – верографіну (1,077) мононуклеарів визначалась їх цитолітична активність по відношенню до еритроцитів курчат та кількість мастофінних лімфоцитів з ксеногенними тканинними базофілами у вигляді розеткоутворюючих комплексів (МЛР) у погодженні з авторами методу [4]. Крім того, у сироватці крові вивчався рівень ЦІК загального плану із застосуванням поліетиленгліколю [2]. Статистична обробка даних проведена за допомогою параметричного критерію «t» Ст'юдента [3].

Результати досліджень та їх обговорення

Дані по визначенню рівня лейкоцитів та активності ПЦК крові репрезентовані в табл. 1. З цих результатів можна зробити висновок, що введення цитостатичного препарату типу «циклофосфан» достовірно знижує кількість лейкоцитів та активність ПЦК крові у щурів на протязі проведення експерименту. Під час експериментальної терапії із застосуванням ентеросгелю і амінокислоти та, особливо, при додаванні імунофану рівень цитолітичної активності крові у щурів був навіть вищим за аналогічні показники в контролі ($p < 0,02$), однак кількість лейкоцитів не відновлювалась до рівня у контрольних тварин.

Результати дослідження МЛР лімфоцитів та рівня ЦК репрезентовані в табл. 2, з яких витікає, що суттєвих відхилень у кількості МЛР-утворюючих лімфоцитів при введенні циклофосфану виявлено не було. Застосування комбінованої терапії як з включенням імунофану, так і без нього сприяло достовірному зростанню кількості МЛР ($p < 0,05$), сприяло зниженню рівня ЦК у крові піддослідних тварин. Введення цитостатичного препарату щурам супроводжувалось зниженням у них рівня ЦК в

крові ($p < 0,02$), який не змінився при різних варіантах терапії. Недостатність імунітету може бути обумовлена інволюцією лімфоїдних тканин та, в першу чергу, в онтогенезі при дії токсичних сполук і радіації [6, 9, 12].



Маса виличкової залози у тварин різних груп.

1-а група – контроль; 2-а група – циклофосфан; 3-я група – ЕГ+аргінін; 4-а група – комплексна терапія.

Таблиця 1

Кількість лейкоцитів та рівень цитолітичної активності ПЦК крові

Групи обстежених	Кількість лейкоцитів, тис в мм	Активність ПЦК, % деструкції еритроцитів
	M±m	
1-а (контроль) (n=8)	17,2±0,9	43,7±9,8
2-а (циклофосфан) (n=8)	11,2±0,8*	20,7±8,3*
3-я (ЕГ+ L-аргінін) (n=8)	12,2±1,1*	29,7±5,2
4-а (комбінована) (n=8)	13,5±1,2*	65,7±5,9

Примітка: * - достовірно по відношенню до контролю ($p < 0,05$)

Таблиця 2

Кількість МЛР та рівень ЦК в крові у тварин різних груп

Групи обстеження	Кількість МЛР, %	Рівень ЦК (од. оптичної активності)
1-а (контроль) (n=8)	1,25±0,7	61,75±12,4
2-а (циклофосфан) (n=8)	1,6±0,6	16,8±9,3*
3-я (ЕГ+ L-аргінін) (n=8)	1,55±0,6	18,7±5,2*
4-а (комбінована) (n=8)	3,7±1,2*	19,7±5,9*

Примітка: * - достовірно по відношенню до контролю ($p < 0,05$)

У зв'язку з цим ствердженням доцільним є визначення впливу терапії на ступінь відновлення тимуса у щурів в нормі та на тлі імунодефіциту. Дані цих досліджень представлені на малюнку, з якого видно, що циклофосфан призводить до зменшення маси thymus майже удвічі (158 мг – норма та 85 мг – після прийому циклофосфану). Застосування комбінованої терапії з включенням імунофану сприяє частковому відновленню маси виличкової залози.

Таким чином, проведені експериментальні дослідження свідчать про доціль-

ність застосування комбінованої імунореабілітації за рахунок використання енте-росорбентів, антиоксидантних та гепатопротекторних сполук та імуномодуляторів.

Цей комплекс діє позитивно на відновлення активності ПЩК крові, яка є одним з провідних чинників протипухлинного імунітету [1]. Комбінована терапія також сприяє відновленню маси виличкової залози та кількості лейкоцитів як одного з базових параметрів природженого імунітету [5, 11].

1. Бережная Н.М., Чехун В.Ф. Иммунология злокачественного роста. – Киев: Наукова думка, 2005. – 709 с.
2. Гублер Е.В. Математические методы анализа и распознавания патологических процессов. – Л.: Медицина, 1978. – 294 с.
3. Гриневич Ю.А., Алферова А.Н. Определение иммунных комплексов в крови онкологических больных //Лаб. дело. – 1981. – № 8. – С. 493-496.
4. Гюллинг Э.В., Никольский И.С., Дюговская Л.А. – Масто-лимфоцитарные розетки // ДПН УСССР. – Сер. Б. – 1978. – №9. – С. 851-853.
5. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергия. – К.: Диа-Плюс, 2006. – 603 с.
6. Ковальчук Л.В. Тимусзависимая иммунологическая недостаточность: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Иммунология и аллергия. – Москва. – Институт иммунологии МЗ СССР, 1982. – 36 с.
7. Константинова М.М. Химиотерапия плоскоклеточного рака головы и шеи // Практическая онкология. – 2003. – Т.4, №1. – С. 25-30.
8. Матякин Е.Г., Алферов В.С. Химиотерапия опухолей головы и шеи // Материалы второй ежегодной Российской экологической конференции «Современные тенденции развития лекарственной терапии опухолей» 8-10 декабря 1998 г. – М.: ОАО Типография «Новости», 1998. – С. 67.
9. Мельников О.Ф., Заяц Т.А. Сравнительное изучение радиоизотопного и спектрографического метода исследования цитолиза клеток // Лаб. диагностика. – 1999. – №5. – С. 43-45.
10. Никулин Б. А. Оценка и коррекция иммунного статуса. – М.: Издат. Группа ГЭОТАР_Медиа, 2008. – 375 с.
11. Пелешенко Н.О. Комплексне лікування хворих на хронічний риносинусит у похилому віці: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Київ. – 2009. – 20 с.
12. Самбур М.Б. Стан імунної системи та механізмів імунного гомеостазу в умовах дії малих доз іонізуючої радіації: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Киевский медицинский институт. – 1994. – 37 с.

Надійшла до редакції 07.06.18.

© О.Ф. Мельников, Е. В. Лукач, Н. В. Гринь, 2018

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ЭФФЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ И АРГИНИНА ПРИ ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ ИММУНОСУПРЕССИИ

Мельников О.Ф., Лукач Э.В., Гринь Н.В. (Киев)

А н н о т а ц и я

Авторами в условиях эксперимента исследовано влияние комбинированной терапии (энтеросгель, аргинин, иммунофан) на восстановление показателей иммунитета у животных с иммунодефицитом, вызванным введением циклофосфана. Было установлено, что включение в комплекс воздействия аргининсодержащих препаратов улучшает показатели врожденного иммунитета.

Материалы и методы: все животные были разделены на 4 группы по 8 голов в каждой. 1-я группа была контрольной, 2-я группа получала в течение 7 дней аминокислоту L-аргинин в составе препарата, 3-я группа в течение этого периода – энтеросгель и L-аргинин. Крысы 4-й группы получали такие же препараты, как и животные 3-й группы, и, кроме того, подкожные инъекции иммунофана – согласно инструкции препарата.

Результаты: Проведенные экспериментальные исследования показывают целесообразность применения комбинированной иммунореабилитации путем применения энтеросорбентов, аргининсодержащих гепатопротекторных соединений и иммуномодуляторов. Также комбинированная терапия положительно способствует восстановлению массы вилочковой железы и количества лейкоцитов как одного из базовых параметров врожденного иммунитета.

Выводы: Комплекс препаратов (аргининсодержащих гепатопротекторов, иммуномодуляторов и сорбентов) действует положительно на восстановление активности НЦК крови, который является одним из ведущих факторов противоопухолевого иммунитета.

Ключевые слова: экспериментальные животные, иммунодефицит, показатели иммунитета, вилочковая железа, аргинин.

EXPERIMENTAL SUBSTANTIATION OF APPLICATION OF EFFECTIVE THERAPY AND ARGININE FOR CYTOSTATIC IMMUNOSUPPRESSION

Melnikov OF, Lukach EV, Grin' NB

State institution «O.S. Kolomiychenko Institute of Otolaryngology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; e-mail: amtc@kndio.kiev.ua

A b s t r a c t

Under experimental conditions the authors studied effect of combination therapy (Enterosgel, L-arginine, immunofan) to restore immunity indices in immunodeficiency animals caused by the introduction of cyclophosphan. It was found that the inclusion of the drug complex with arginine improves innate immunity.

Materials and methods: All animals were divided into 4 groups of 8 heads in each. The first group was control, the second group received for 7 days the amino acid L-arginine, the third group during this period were given per os enterosgel and L-arginine. The rats of the fourth group received the same as the animals of the third group, and, in addition, subcutaneous injections of immunofan, the promising instructions for the drug.

Results. The conducted experimental researches show the expediency of the use of combined immunorehabilitation through the use of enterosorbents, antioxidant and hepatoprotective compounds and immunomodulators. Combined therapy also contributes positively to the recovery of the thymus mass and the number of leukocytes as one of the basic parameters of congenital immunity.

Conclusion. This complex therapy acts positively on restoration of activity of natural circulation complexes of blood, which is one of the leading factors of antitumor immunity.

Keywords: experimental animals, immunodeficiency, immunological parameters, thymus, arginine.