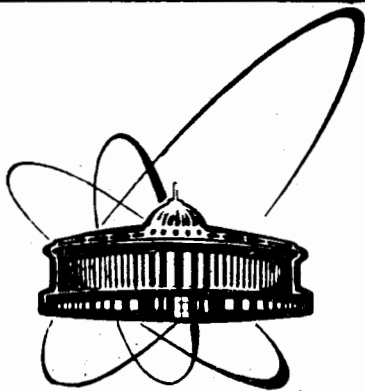


90-76



ОБЪЕДИНЕННЫЙ
ИНСТИТУТ
ЯДЕРНЫХ
ИССЛЕДОВАНИЙ
ДУБНА

Ш.711

P19-90-76

Н.Л.Шмакова, Т.Е.Фоменкова, Т.А.Фадеева*

ВЛИЯНИЕ ИСКУССТВЕННОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИИ
НА ПРОЦЕСС МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ
КАРЦИНОМЫ ЛЕГКИХ ЛЮИС

Направлено в журнал "Медицинская радиология"

*Всесоюзный онкологический научный центр
АМН СССР, Москва

1990

В последние годы значительно возрос интерес к применению искусственной гипергликемии (ИГ) в комплексной химио- и радиотерапии злокачественных опухолей. Известно, однако, что создаваемый при этом уровень гипергликемии сопровождается определенными патобиохимическими и патофизиологическими сдвигами в организме опухоленосителя: повышается вязкость, изменяется электролитический состав и pH крови, повышается диурез, нарушается функция надпочечников. При этом в опухоли снижается, а иногда и полностью прекращается микроциркуляция, наблюдается закисление опухолевых клеток^{/1/}.

Все эти нарушения могут влиять на течение метастатического процесса на разных его этапах: от способности опухолевых клеток к инвазии кровеносных и лимфатических сосудов, их циркуляции в кровотоке и лимфотоке до вероятности фиксации клеток в капиллярах разных органов, их выхода в окружающую ткань и размножения в ней. О возможности такого действия свидетельствуют и данные Арденне^{/3/} о том, что закисление опухолевых клеток в процессе ИГ имеет место лишь в опухолевых узлах, содержащих более 10^6 клеток. В опухолях меньшего размера закисление не наблюдается вследствие хорошего кровотока в них, и в таком случае, как полагает автор, глюкоза, используемая опухолевыми клетками в качестве питательного субстрата, может стимулировать рост метастазов.

В настоящем исследовании изучали влияние кратковременной (КИГ) и длительной (ДИГ) искусственной гипергликемии, которая также используется в клинике^{/1,4/}, на рост первичной опухоли и процесс ее метастазирования.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для количественного изучения этого процесса использовали первичную высоко злокачественную быстро растущую и спонтанно метастазирующую в легкие опухоль мышей карциному лёгких Льюис^{/5,7/}. В опытах использовали 700 мышей (СВА x С57BL)F₁ обоего пола весом 24-26 г. Опухоль поддерживали внутримышечной трансплантацией клеток раз в две недели.

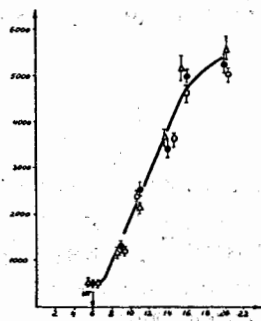
Для экспериментов суспензию опухолевых клеток готовили из 6-8 опухолей. Дезагрегацию клеток осуществляли в стерильных условиях механическим путём. Клеточную суспензию готовили на среде Игла с добавлением антибиотиков и подсчитывали с помощью гемацитометра количество живых (не окрашенных трипановым синим) клеток в суспензии. $8 \cdot 10^5$ живых клеток в объеме 0,1 мл вводили в/м в область бедра мыши. КИГ и ДИГ создавали на 3-12 день после перевивки опухолей путём внутрибрюшинного введения 40% раствора глюкозы: при КИГ - пятикратно с интервалом в полчаса по 2,6 г/кг в первые три введения и по 1,3 г/кг в два последующих; при ДИГ - дополнительно пятикратно по 1,8 г/кг с интервалом в 1 час.

Учитывая, что анестезия, нарушая вазодилатацию, терморегуляцию, снижая артериальное давление, существенно влияет на метаболизм, что сказывается на энергетике и pH опухоли^{/6/}, все эксперименты проводили без наркоза. Контрольные животные получали соответствующее количество в/б инъекций физиологического раствора.

Объем опухоли измеряли один раз в 2-3 суток. Для подсчета количества метастазов в легких мышей забивали путём декапитации, легкие фиксировали в 10% формалине и при десятикратном увеличении просчитывали количество метастазов на поверхности легких. Определяли среднюю продолжительность жизни контрольных и опытных животных.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На рис. 1, приведенном в качестве примера, показана динамика роста первичных опухолей контрольных и опытных животных, подвергшихся ИГ на 6 сутки после перевивки. Увеличение объема опухолей происходит



Р и с. 1. Динамика роста карциномы легких Льюис у контрольных (темные кружки) и опытных мышей, подвергшихся КИГ (светлые кружки) и ДИГ (треугольники) на 6 сутки после перевивки опухолей.

По оси абсцисс - время после перевивки опухолей (сутки); по оси ординат - объем опухолей (мм³).

одинаково у животных трех групп, ни в один из сроков наблюдения объемы опухолей у контрольных и опытных животных не различаются между собой. Результаты дру-

гих аналогичных опытов показали, что КИГ и ДИГ, создаваемые на 3-8 сутки после перевивки, не влияли на рост первичных опухолей.

Известно, что процесс метастазирования карциномы Льюис начинается с четвертых суток после перевивки опухоли^{/5/}. Исходя из этого при изучении влияния ИГ на метастазирование КИГ и ДИГ создавали как в период формирования опухоли и ее сосудистого русла, до диссеминации (до 4 суток), так и в последующие сроки, когда этот процесс уже активно идет. Как видно из табл. 1, в которой показана динамика процесса метастазирования, первые одиночные метастазы появляются у опытных и контрольных животных на 12 сутки.

Т а б л и ц а 1

Влияние ИГ, проводимой на 3 и 6 сутки после перевивки карциномы легких Льюис, на время появления метастазов

Время забоя после перевивки (сутки)	3 с у т к и			6 с у т к и		
	Число животных в группе	Число мышей с метастазами	Число метастазов на мышь	Число животных в группе	Число мышей с метастазами	Число метастазов на мышь
КОНТ-роль	10	7	0	7	0	0
	12	7	4	7	3	1,30 ± 0,40
	14	7	3	7	5	2,40 ± 1,10
	16	7	6	7	6	1,80 ± 0,20
КИГ	10	6	0	7	0	0
	12	8	3	8	5	1,40 ± 0,2
	14	8	4	8	4	13,70 ± 3,40
	16	8	7	8	8	6,25 ± 1,70
ДИГ	10	6	0	7	0	0
	12	7	1	7	5	2,00 ± 0,40
	14	7	6	7	7	4,40 ± 0,20
	16	5	5	7	6	7,60 ± 4,20

В последующие сроки увеличивается как число животных с метастазами, так и количество метастазов на мышь. Ни в одной опытной группе не было отмечено достоверного различия в количестве метастазов на мышь по сравнению с соответствующим контролем. Однако из-за малой выборки и

высокой вариабильности в числе метастазов внутри групп на основании представленных данных невозможно сделать определенные выводы о влиянии ИГ на течение процесса диссеминации опухоли. В табл. 2 показана интенсивность метастазирования карциномы Льюис при проведении ИГ на 3-12 сутки после перевивки опухоли, которую оценивали по количеству метастазов на 20 сутки. Контрольным мышам в те же сроки и по той же

Т а б л и ц а 2

Влияние ИГ на интенсивность метастазирования карциномы легких Льюис

Сроки проведения ИГ после перевивки опухоли (сутки)	Число животных в группе	Число метастазов на мышь	
		К И Г	Д И Г
3	10	16,6 ± 3,0	13,6 ± 1,6
5	10	21,8 ± 3,2	17,6 ± 2,6
7	10	21,1 ± 4,9	19,3 ± 3,3
10	10	22,8 ± 4,6	11,5 ± 2,1
12	10	21,3 ± 3,6	19,0 ± 2,5
Контроль	50	18,1 ± 1,5	18,1 ± 1,5

схеме, что и соответствующим опытным, вводили физиологический раствор. По количеству метастазов все контрольные группы между собой не различались, поэтому в таблице они объединены. Видно, что при КИГ и ДИГ, проводимой на 3-12 сутки, ни в одном случае не отмечено достоверного отличия от контроля.

Таким образом, приведенные в табл. 1 и 2 данные свидетельствуют о том, что КИГ и ДИГ не способствуют ускорению процесса диссеминации опухоли и не влияют сколько-нибудь существенно на интенсивность метастазирования.

Для оценки влияния ИГ на процесс метастазирования карциномы Льюис был использован такой интегральный показатель, как продолжительность жизни животных-опухоленосителей, которая обусловлена развитием метастазов в легких. В табл. 3 показана средняя продолжительность жизни мышей, которым на 3-8 сутки после перевивки опухоли создавали КИГ и ДИГ. Очевидно, что ИГ, создаваемая на разных этапах формирования опухоли, не влияет на продолжительность жизни мышей.

Т а б л и ц а 3

Влияние ИГ на среднюю продолжительность жизни мышей с карциномой легких Льюис

Время проведения ИГ после перевивки (сутки)	n	Средняя продолжительность жизни мышей (сутки)				
		Контроль	n	К И Г	Д И Г	
3	25	32,4 ± 0,8	25	32,8 ± 0,3	25	31,5 ± 0,7
3	15	30,2 ± 0,8	15	32,6 ± 0,3	15	32,5 ± 0,3
4	20	33,4 ± 1,2	20	31,0 ± 1,0	17	29,1 ± 1,2
4	20	26,6 ± 1,7	30	33,2 ± 1,6	30	32,7 ± 1,2
6	15	30,1 ± 1,0	15	32,9 ± 0,9	15	30,6 ± 0,6
8	25	32,3 ± 0,5	25	33,3 ± 0,3	25	31,9 ± 0,5

Анализ представленных экспериментальных данных свидетельствует о том, что нарушение гомеостаза, вызываемое кратковременной и длительной ИГ в организме животного-опухоленосителя, ни по одному из используемых критериев не влияет на процесс метастазирования карциномы легких Льюис; высказываемое в работе^{/3/} предположение о возможной стимуляции роста микрометастазов в условиях ИГ на используемой нами модели не подтвердилось.

Представленные результаты не противоречат немногочисленным литературным данным, полученным на другой метастазирующей модели^{/2/}.

ВЫВОДЫ

1. Ни кратковременная, ни длительная ИГ, создаваемые на 3-8 сутки после перевивки, не влияют на скорость роста первичной опухоли.
2. Кратковременная и длительная ИГ, создаваемые на разных этапах процесса метастазирования, не оказывают существенного влияния на скорость и интенсивность этого процесса.
3. ИГ, создаваемая на 3-8 сутки после перевивки опухоли, не влияет на продолжительность жизни мышей-опухоленосителей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александров Н.Н., Савченко Н.Е., Фрадкин С.З., Заврид Э.А. Применение гипертермии и гипергликемии при лечении злокачественных опухолей. М.: Медицина, 1980.
2. Истомин Ю.П., Фурманчук А.В. Мед. радиол., 1988, № 5, С.22-25.
3. Ardenne M. von. Advances in Pharmacology and Chemotherapy, 1972, Vol. 10, P. 125-140.
4. Ardenne M. von. Dtsch Z. Onkol., 1988, Vol. 20, No. 1, P. 14-31.
5. Mayo J. Cancer Chemotherapy Reports, 1972, Part. 2, Vol. 3, No. 1, P. 325-330.
6. Okunieff P., Rummeny E., Vaupel P. et al. Radiat. Res., 1988, Vol. 115, P. 361-372.
7. Zupi G., Mauro F., Sacchi A. Br. j. Canur, 1980, Vol. 41, Suppl IV, P. 309,310.

Рукопись поступила в издательский отдел
6 февраля 1990 года.