

Л.Л. Чайковська, Л.І. Полякова, О.Г. Резніков

Вплив комбінованого застосування флутафарму та лаферону на стан ксенографтів раку передміхурової залози

Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України,
відділ ендокринології репродукції та адаптації**Ключові слова:** рак простати • інтерферон- α • флутамід

Імунологічний контроль раку передміхурової залози (РПЗ) здійснюється реакцією реакцією імуннокомпетентних клітин в тканині пухлини. Виражена лімфоцитарна інфільтрація у тканині, що оточує первинну пухлину РПЗ, відображає кращий прогноз захворювання у порівнянні з відсутністю лімфоцитарної реакції. РПЗ, як і більшість злоякісних пухлин, має слабку антигенність і не викликає активних імунних реакцій, здатних призвести до відторгнення пухлини. Існує думка, що пригнічення апоптозу та посилення виживання клітин викликає як активація андрогенних рецепторів, так і послаблення впливу інтерферонів (IFN).

Мета роботи - вивчення поєданого впливу IFN- α (лаферон) як антипроліферативного та імунотропного засобу з блокатором андрогенних рецепторів флутамідом флутафарм на аденокарциному передміхурової залози людини.

Матеріали і методи. Дослідження протипухлинної дії проводили на 76 самцях мишей лінії СВА з використанням підкапсулярного тесту Богдена – гетеротрансплантації під капсулу нирки ксенографтів пухлини. Зразки тканини аденокарциноми простати людини (5 хворих) забирали під час простатектомії, розрізали на шматочки вагою $1,0 \pm 0,02$ мг. З 4-ї доби після трансплантації ксенографтів щоденно вводили флутафарм (ВАТ "Фармак", Україна) в дозі 25 мг/кг, лаферон ("Біофарма", Україна) в дозі 20 000 МО або їх комбінацію. На 7-й день тварин декапітували, ксенографти зважували, фіксували в 4% розчині параформальдегіду у фосфатному буфері (рН 7,4) та заливали у парафін. Серійні зрізи забарвлювали реактивом Шиффа і гематоксиліном та TUNEL методом для визначення апоптозу. Виразували приріст маси ксенографтів. Достовірність різниці даних оцінювали за t-критерієм Ст'юдента.

Результати та їх обговорення. У контрольних тварин маса ксенографтів раку простати збільшилась удвічі (до $2,29 \pm 0,26$ мг), маса ксенографтів умовно нормальної тканини практично не змінювалась. Окреме застосування флутафарму гальмувало ріст пухлини на 44 %, лаферону – не змінювало приросту маси

ксенографтів, сумісне застосування лаферону з флутафармом гальмувало приріст маси на 25 %. При введенні флутафарму зменшувалось розростання епітелію. Епітелій був плаский атрофічний. В порожнині ацинусів знаходили типові апоптичні тільця. Під дією лаферону ксенографти оточувались широким лейкоцитарним валом, посилювалась інфільтрація лімфоїдними клітинами з проникненням їх в епітелій і порожнину ацинусів. Збереженість епітелію значно варіювала. В одних ксенографтах він був багат шаровим, складався з веретеновидних клітин і мало відрізнявся від контролю. В інших спостерігали масовану лімфоїдну інфільтрацію і тотальне пошкодження ацинарного епітелію. Комбіноване застосування лаферону з флутафармом призводило до посилення набряку стромы та лімфоїдної інфільтрації з тропністю лімфоцитів до епітелію і виходом їх в порожнину ацинусів, де разом зі злущеними клітинами знаходили клітинний детрит. Епітелій в одних ацинусах був представлений веретеновидними клітинами, в яких частіше зустрічались вакуолізована цитоплазма та пікнотичні ядра. В частині інших ацинусів зберігались лише окремі епітеліальні клітини. Типових апоптичних тілець було більше, ніж при застосуванні одного флутафарму чи лаферону. Потенціювання ефектів відносно маси пухлини при комбінованому застосуванні препаратів не виявлено. За результатами гістологічних досліджень, комбіноване застосування лаферону з флутафармом мало більший гальмівний вплив на аденокарциному простати, ніж кожен з них.

Висновки. Флутафарм проявляє чітку протипухлинну дію на гетеротрансплантати раку передміхурової залози в умовах підкапсулярного тесту. Препарат інтерферону- α "Лаферон" посилював клітинну імунну реакцію тварини-реципієнта на ксенографти пухлинної тканини, ймовірно, через підвищення пухлинної імунногенності. Комбіноване застосування препаратів спричинює більш виражений вплив на ксенографти аденокарциноми людини. Слід вважати доцільним клінічне випробування зазначеної комбінації у хворих на рак передміхурової залози.