

А.П. Трашков¹, А.В. Панченко¹, А.Г. Васильев¹,
М.Р. Артеменко¹, Б.Н. Богомолов²

Особенности роста экспериментальной асцитной опухоли яичников крыс и изменение гематологических показателей у животных-опухоленосителей под действием гемцитабина

¹Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, Санкт-Петербург

²Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Исследованы особенности развития перевиваемой асцитной опухоли яичников крыс и эффекты применения противоопухолевого препарата – гемцитабина – на состояние системы крови животных-опухоленосителей. В работе использованы 100 самцов альбиносов серых крыс. Оценка параметров системы крови проводилась по 17 репрезентативным параметрам, на 4-е и 8-е сутки от момента перевивки опухолей. Показано, что применение гемцитабина приводит к сокращению средней продолжительности жизни крыс после перевивки опухоли и нарушению работы всех компонентов системы крови, что выражалось в развитии анемии, нейтропении, тромбоцитопении и активации процессов тромбообразования и гиперкоагуляции. Кроме того, гемцитабин значительно усиливал эндотелиальную дисфункцию, развивающуюся у крыс с опухолью, что приводило к более ранним и массивным желудочно-кишечным кровотечениям и кровоизлияниям в брюшную полость животных. Выявленные нарушения работы эндотелиального компонента кровеносных сосудов и гемостатической системы крови крыс после применения гемцитабина указывают на имеющиеся у него значительные побочные эффекты.

Ключевые слова: опухоль яичников крыс, гемцитабин, клетки крови, система гемостаза, тромбоциты, фибринолиз, асцитная опухоль, тромбоз, эндотелиальная дисфункция.

Введение. Рак яичников занимает ведущие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности у женщин наряду с опухолями молочной железы, тела и шейки матки [1, 10]. Длительное бессимптомное течение заболевания приводит к тому, что в подавляющем большинстве случаев на момент установления диагноза пациенты уже имеют регионарные и отдаленные метастазы опухоли, клинические проявления которых часто являются непосредственной причиной обращения за врачебной помощью. Например, при формировании рака яичников нередко развиваются карциноматоз брюшины и неопластический асцит, для терапии которых применяются различные схемы полихимиотерапии [2, 5, 7, 9]. Несмотря на значительные успехи в лечении рака яичников, достигнутые в последние десять лет, паранеопластические синдромы, послеоперационные осложнения и побочные эффекты лекарственных препаратов, сопровождающие развитие новообразований и противоопухолевую терапию, являются актуальной проблемой современной онкологии.

Перспективным направлением полихимиотерапии является комбинация цитостатиков, использующихся для лечения злокачественных опухолей, с гемцитабином – препаратом группы аналогов пиримидина, антиметаболитом, проявляющим терапевтический синергизм. В ходе клинических испытаний была под-

тверждена высокая эффективность такого комбинированного лечения новообразований различных гистологических типов, в том числе рака яичников [5, 9]. Однако одними из лимитирующих дозу гемцитабина побочных эффектов являются его выраженная гематологическая токсичность и нарушения работы гемостатических механизмов, регистрируемые в ходе экспериментальных и клинических наблюдений.

Цель исследования. Изучение противоопухолевой активности гемцитабина и его побочных эффектов на модели перевиваемой асцитной опухоли яичников крыс (ОЯ), характеризующейся высокими темпами роста, развитием неопластического асцита с геморрагическими проявлениями различной степени и быстрой гибелью экспериментальных животных.

Материалы и методы. В исследование включены 100 самцов альбиносов серых крыс с массой тела 200–210 г, разведения Государственного питомника «Рапполово» Российской академии медицинских наук (Ленинградская область). Для моделирования неопластического процесса использовалась перевиваемая асцитная ОЯ, полученная в научно-исследовательском институте онкологии им. проф. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург). Перевивка осуществлялась асцитной жидкостью, содержащей неопластические клетки, в

разведении стерильным физиологическим раствором 1:4 по 0,5 мл внутривенно (0 день наблюдений). Подопытные животные были разделены на 5 групп:

«Контроль» (n=20) – для исследования состояния системы крови у интактных соматически здоровых крыс.

«ОЯ-К» (n=20) – для исследования состояния системы крови крыс с перевиваемой ОЯ без дополнительных воздействий.

«Гемцитабин-К» (n=20) – для исследования состояния системы крови крыс с перевиваемой ОЯ, которым через 48 ч после трансплантации опухоли внутривенно вводили гемцитабин в дозе 10 мг/кг.

«ОЯ-Р» (n=20) – для исследования продолжительности жизни крыс с перевиваемой ОЯ без дополнительных воздействий.

«Гемцитабин-Р» (n=20) – для исследования продолжительности жизни крыс с перевиваемой ОЯ, которым через 48 ч после трансплантации опухоли внутривенно вводили гемцитабин в дозе 10 мг/кг.

Питание и содержание животных осуществлялось в соответствии с нормами биоэтики [5, 13]. Наблюдение за развитием опухоли вели по следующим критериям: количество животных в группе, у которых сформировалась ОЯ после перевивки; длительность жизни экспериментальных животных после перевивки.

Взятие крови осуществляли на 4-й и 8-й день от момента перевивки ОЯ в вакуумные пробирки BD Vacutainer объемом 4,5 мл с цитратным антикоагулянтном путем транскутанной пункции сердца крысы под эфирным наркозом в соответствии с ранее разработанной методикой [8, 16]. Содержание эритроцитов (RBC), ретикулоцитов (RTC), лейкоцитов (WBC) и тромбоцитов (PLT) в единице объема крови определяли общепринятыми методами. Обработку крови для определения параметров системы гемостаза осуществляли сразу после ее взятия. Для получения обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП) производили центрифугирование крови с ускорением 240 g в течение 7 мин и последующим перенесением плазмы в другую пробирку. Обогащенную тромбоцитами плазму (БТП) получали из обогащенной путем центрифугирования с ускорением 1200 g в течение 15 мин. Оценку параметров системы гемостаза проводили немедленно после центрифугирования по 13 параметрам: количество циркулирующих эндотелиоцитов (ЦЭЦ) – гистологическим методом по Н. Sinzinger [15] в модификации Т.Д. Власова [3], концентрации эндотелина-1 (ЭТ-1), тканевого активатора плазминогена (tPA), ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1) – иммуноферментным методом, агрегационная способность тромбоцитов (максимальная амплитуда агрегации (МА) и время достижения максимальной амплитуды агрегации (ВМА)) – фотометрически по G.V.R. Born [11] в модификации З.А. Габбасова [4], активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), тромбиновое время (ТВ), фибриноген, растворимые комплексы мономерного фибрина (РКМФ), активность антитромбина III (АТIII) и эуглобулиновый фибринолиз – коагулологическим методом.

Статистическую обработку результатов проводили при помощи пакета программ статистической обработки данных SPSS for Windows 13.0. Данные представлены в виде $M \pm SD$ (среднее арифметическое $\pm$ среднее квадратическое отклонение). Для проверки характера распределения применяли тест Колмогорова – Смирнова. Результаты оценивали, применяя t-критерий Стьюдента (при нормальном характере распределения), критерий Вилкоксона (при распределении, отличном от нормального). Статистически значимым уровнем отличий считали вероятность не менее 95% ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение. При использовании объема перевиваемого опухолевого материала ОЯ сформировалась у всех подопытных животных. Анализ продолжительности жизни крыс показал, что введение крысам гемцитабина приводило к достоверному снижению в среднем на 3,3 дня ($p=0,041$) этого показателя по сравнению с контрольным значением (табл. 1). Причиной гибели экспериментальных животных в 95% случаев (38 крыс) являлось кровотечение в брюшную полость из сосудов сальника, желудка и кишечника. У 5% (2 крысы группы «ОЯ-Р») причину гибели установить не удалось.

Таблица 1

Продолжительность жизни крыс с перевиваемой асцитной ОЯ при применении гемцитабина, $M \pm SD$

Показатель	Группа		p
	ОЯ-Р	гемцитабин-Р	
Длительность жизни крыс от момента перевивки ОЯ, сутки	11,3 $\pm$ 4,47	8,0 $\pm$ 4,10	0,041

Развитие ОЯ приводило к значительным нарушениям в системе крови экспериментальных животных, что проявлялось изменениями содержания форменных элементов крови (табл. 2) и состояния гемостатических и антигемостатических механизмов (табл. 3, 4), характерных для неопластического процесса [11, 12].

Анализ содержания в периферической крови крыс клеток эритроидного происхождения выявил признаки повышения активности красного костного мозга, что проявлялось тенденцией к увеличению количества ретикулоцитов в группах животных с формирующейся ОЯ, не достигающей, однако, статистически значимого уровня, что может быть объяснено высокой вариабельностью этого показателя. При этом количество зрелых эритроцитов в крови крыс экспериментальных групп было незначительно снижено и достоверно не отличалось от контрольных значений (см. табл. 2).

Установлено разнонаправленное изменение содержания в крови крыс лейкоцитов в группах «ОЯ-К» и «Гемцитабин-К». Для крыс с формирующейся «ОЯ» без

Таблица 2

Содержание форменных элементов в крови крыс с перевиваемой асцитной ОЯ при применении гемцитабина, $M \pm SD$

Показатель	Сутки	Группа			p
		контроль	ОЯ-К	гемцитабин-К	
RBC, клх $10^{12}/л$	4	7,14 $\pm$ 0,68; n=10	7,38 $\pm$ 0,79; n=10	7,06 $\pm$ 0,82; n=8	¹ 0,475 ² 0,829 ³ 0,415
	8	7,09 $\pm$ 0,86; n=10	7,27 $\pm$ 0,61; n=6	5,38 $\pm$ 2,21; n=4	¹ 0,640 ² 0,051 ³ 0,076
RTC, %/ _{RBC}	4	12,5 $\pm$ 8,39; n=10	14,5 $\pm$ 10,10; n=10	17,6 $\pm$ 9,60; n=8	¹ 0,641 ² 0,247 ³ 0,513
	8	14,5 $\pm$ 9,87; n=10	23,4 $\pm$ 10,21; n=6	23,1 $\pm$ 9,68; n=4	¹ 0,107 ² 0,163 ³ 0,970
WBC, клх $10^9/л$	4	10,3 $\pm$ 3,14; n=10	11,7 $\pm$ 3,22; n=10	8,0 $\pm$ 2,99; n=8	¹ 0,355 ² 0,125 ³ 0,023
	8	10,9 $\pm$ 3,49; n=10	11,1 $\pm$ 3,37; n=6	7,2 $\pm$ 4,65; n=4	¹ 0,912 ² 0,129 ³ 0,165
PLT, клх $10^9/л$	4	625,9 $\pm$ 139,99; n=10	566,1 $\pm$ 151,86; n=10	596,0 $\pm$ 118,00; n=8	¹ 0,372 ² 0,373 ³ 0,964
	8	596,4 $\pm$ 106,61; n=10	506,5 $\pm$ 171,98; n=6	387,8 $\pm$ 133,29; n=4	¹ 0,214 ² 0,042 ³ 0,256

Примечание: ¹ – отличие показателей группы «Контроль» от «ОЯ-К»; ² – группы «Контроль» от «Гемцитабин-К»; ³ – группы «ОЯ-Г» от «Гемцитабин-К».

дополнительных воздействий характерен умеренный лейкоцитоз, статистически не отличающийся от значений контрольной группы. Применение гемцитабина приводило к значительному снижению содержания лейкоцитов в крови, что проявилось наличием достоверных отличий от группы «ОЯ-К» на 4-е сутки наблюдений. В группе «Гемцитабин-К» содержание лейкоцитов на 4-е сутки эксперимента составило $8,0 \pm 2,99 \cdot 10^9/л$, что в среднем приблизительно в полтора раза меньше, чем в группе «ОЯ-К» ($p=0,023$).

По мере формирования экспериментальной опухоли у крыс происходит уменьшение количества тромбоцитов (см. табл. 2), еще более выраженное в группе животных, получивших гемцитабин. На 8-е сутки исследований этот показатель в группе «Гемцитабин-К» был на $208,6 \cdot 10^9/л$ меньше, чем в группе «Контроль» ($p=0,042$). Вероятно, это связано с развитием тромбоцитопении потребления в связи с запуском тромбообразования в сосудах брюшной полости, граничащих с неопластическим асцитом.

Снижение содержания тромбоцитов в крови животных с ОЯ сопровождается усилением функциональной активности клеток, что проявлялось значительным увеличением их агрегационной способности (см. табл. 3). Применение гемцитабина приводило к еще большему усилению агрегационной способности тромбоцитов, регистрируемому на всем протяжении эксперимента. На 4-е и 8-е сутки степень МА в группе «Гемцитабин-К» была соответственно на 12,4% ($p=0,021$) и на 17,8% ($p=0,032$), выше, чем в группе «Контроль». При этом статистически значимых отличий между группами

«ОЯ-К» и «Гемцитабин-К» не наблюдается ни на 4-е ($p=0,732$), ни на 8-е ($p=0,764$) сутки.

Наряду с изменениями морфологического состава крови и функциональной активности форменных элементов значительной перестройке подвергается работа других компонентов системы гемостаза крыс с ОЯ. Формирование в организме подопытных животных ОЯ приводит к развитию выраженной дисфункции эндотелия стенки сосудов. При этом гемцитабин оказывает дополнительное воздействие на эндотелий, усиливая активацию сосудистого компонента гемостаза (табл. 3).

Содержание в крови крыс с ОЯ десквамированных эндотелиоцитов прогрессивно нарастает в ходе эксперимента, достигая максимальных значений к моменту гибели животных. Введение гемцитабина статистически значимо увеличивает этот показатель уже на ранних этапах развития опухоли.

У крыс группы «Гемцитабин-К» на 4-е сутки эксперимента содержание ЦЭЦ в крови составило $56,8 \pm 16,78$ клеток/мл, что в среднем превышало результаты, полученные в группе «ОЯ-К», на $7,7$ клеток/мл ($p=0,238$) и на $13,3$ клетки/мл результаты в группе «Контроль». На 8-е сутки от момента перевивки опухоли уровень ЦЭЦ в крови крыс групп «ОЯ-К» и «Гемцитабин-К» достоверно ($p<0,001$) превышал значения в группе «Контроль» (см. табл. 3). При этом статистически значимых отличий между экспериментальными группами не отмечено ($p=0,660$).

По мере развития ОЯ происходит увеличение концентрации в крови эндотелина-1 в группах «ОЯ-К» и

Таблица 3

Состояние сосудистого и клеточного компонентов системы гемостаза крыс с перевиваемой асцитной ОЯ при применении гемцитабина, $M \pm SD$

Показатель	Сутки	Группа			р
		контроль	ОЯ-К	гемцитабин-К	
ЦЭЦ, клетки/мл	4	43,5±6,08; n=10	49,1±9,28; n=10	56,8±16,78; n=8	10,127 20,033 30,238
	8	41,8±6,96; n=10	82,6±21,38; n=6	88,0±15,81; n=4	1<0,001 2<0,001 30,660
ЭТ-1, фмоль/мл	4	1,83±1,64; n=10	2,11±1,11; n=10	2,79±2,12; n=8	10,657 20,293 30,393
	8	1,09±0,94; n=10	2,42±0,72; n=6	2,11±0,66; n=4	10,007 20,050 30,516
tPA, нг/мл	4	0,63±0,37; n=10	0,51±0,46; n=10	0,30±0,14; n=8	10,405 2<0,001 30,056
	8	0,66±0,21; n=10	0,28±0,24; n=6	0,28±0,20; n=4	10,001 2<0,001 30,895
PAI-1, нг/мл	4	5,66±2,91; n=10	2,97±2,43; n=10	1,13±0,66; n=8	10,009 2<0,001 30,060
	8	5,70±1,98; n=10	1,61±1,38; n=6	1,58±1,02; n=4	1<0,001 2<0,001 30,806
МА, %	4	36,7±9,15; n=10	47,1±13,14; n=10	49,1±11,48; n=8	10,055 20,021 30,732
	8	38,0±10,31; n=10	52,3±17,07; n=6	55,8±17,02; n=4	10,053 20,032 30,764
BMA, с	4	138,5±21,93; n=10	131,0±25,86; n=10	107,0±21,53; n=8	10,493 20,008 30,047
	8	148,1±24,73; n=10	109,8±20,34; n=6	111,8±14,45; n=4	10,006 20,007 30,866

Примечание: ¹ – отличие показателей группы «Контроль» от «ОЯ-К»; ² – группы «Контроль» от «Гемцитабин-К»; ³ – группы «ОЯ-Г» от «Гемцитабин-К».

«Гемцитабин-К», достигающее достоверного уровня отличий по сравнению с группой «Контроль» на 8-е сутки наблюдений. В группе «ОЯ-К» концентрация ЭТ-1 составила 2,42±0,72 фмоль/мл, незначительно (на 0,31 фмоль/мл) превышая этот показатель в группе «Гемцитабин-К» ($p=0,516$) и на 1,33 фмоль/мл в группе «Контроль» ($p=0,007$).

Влияние роста ОЯ на эндотелий сосудов крыс также проявляется в снижении концентраций tPA и PAI-1 в крови животных экспериментальных групп. Содержание tPA, обеспечивающего локальный фибринолиз в области эндотелиального слоя, на 4-е сутки у крыс, получивших гемцитабин, составляло 0,30±0,14 нг/мл, что в среднем меньше на 0,21 нг/мл, чем в группе «ОЯ-К» ($p=0,056$) и на 0,33 нг/мл, чем в группе «Контроль» ($p<0,001$). На 8-е сутки эксперимента концентрация tPA у крыс групп «Гемцитабин-К» и «ОЯ-К» составляла 0,28±0,20 нг/мл и 0,28±0,24 нг/мл, что в среднем в 2,4 раза меньше, чем в контрольной группе ($p<0,001$).

Наряду со снижением концентрации tPA в крови животных групп «ОЯ-К» и «Гемцитабин-К» параллельно происходит уменьшение уровня его антагониста – PAI-1. В группе «Гемцитабин-К» содержание PAI-1 на 4-е сутки составило 1,13±0,66 нг/мл, что в среднем меньше на 1,84 нг/мл ($p=0,060$) и на 4,53 нг/мл ($p<0,001$), чем в группах «ОЯ-К» и «Контроль» соответственно. На 8-е сутки уровень PAI-1 оставался значительно сниженным по сравнению с контрольным значением и уровнем в группе «ОЯ-К» ($p<0,001$) и в группе «Гемцитабин-К» ($p<0,001$), что может быть объяснено избыточным потреблением этого соединения при активации процесса тромбообразования, характерной для развития злокачественных опухолей и проведения противоопухолевой терапии.

При оценке результатов исследований плазменного компонента системы гемостаза выявлено отклонение всех показателей активности факторов системы свертывания крови при развитии ОЯ по сравнению с контролем (см. табл. 4). Установлено, что гемцитабин

Таблица 4

Состояние плазменного компонента системы гемостаза крыс с перевиваемой асцитной ОЯ при применении гемцитабина, $M \pm SD$

Показатель	Сутки	Группа			p
		контроль	ОЯ-К	гемцитабин-К	
АЧТВ, с	4	40,3±20,84; n=10	32,2±13,79; n=10	22,6±12,57; n=8	¹ 0,320 ² 0,042 ³ 0,145
	8	45,0±18,64; n=10	26,8±12,68; n=6	25,3±11,77; n=4	¹ 0,036 ² 0,042 ³ 0,854
ПВ, с	4	24,4±5,13; n=10	18,2±3,26; n=10	18,9±6,27; n=8	¹ 0,005 ² 0,056 ³ 0,772
	8	23,7±5,58; n=10	17,2±5,56; n=6	16,5±6,76; n=4	¹ 0,040 ² 0,041 ³ 0,868
ТВ, с	4	23,2±2,10; n=10	19,6±3,57; n=10	18,0±2,56; n=8	¹ 0,013 ² <0,001 ³ 0,285
	8	23,1±1,97; n=10	18,8±3,60; n=6	17,8±3,50; n=4	¹ 0,008 ² 0,003 ³ 0,650
Фибриноген, г/л	4	3,9±0,52; n=10	4,5±0,72; n=10	4,9±0,88; n=8	¹ 0,030 ² 0,009 ³ 0,393
	8	3,9±0,61; n=10	6,3±1,61; n=6	6,3±2,01; n=4	¹ 0,001 ² 0,004 ³ 0,979
РКМФ, частота наблюдений, %	4	10; n=10	70; n=10	100; n=8	–
	8	20; n=10	100; n=6	100; n=4	–
AIII, активность, %	4	95,5±6,92; n=10	89,0±3,92; n=10	87,0±5,15; n=8	¹ 0,019 ² 0,011 ³ 0,381
	8	95,1±6,98; n=10	85,0±4,43; n=6	82,3±7,93; n=4	¹ 0,007 ² 0,011 ³ 0,497
ЭФ, мин	4	193,3±23,38; n=10	183,6±14,79; n=10	178,5±14,01; n=8	¹ 0,282 ² 0,117 ³ 0,603
	8	192,3±16,93; n=10	174,7±15,00; n=6	178,8±13,15; n=4	¹ 0,051 ² 0,153 ³ 0,687

Примечание: ¹ – отличие показателей группы «Контроль» от «ОЯ-К»; ² – группы «Контроль» от «Гемцитабин-К»; ³ – группы «ОЯ-Г» от «Гемцитабин-К».

дополнительно оказывает умеренное активирующее воздействие на плазменный компонент гемостаза.

Оценка результатов проведения теста АЧТВ на 4-е и 8-е сутки эксперимента не выявила статистически значимых отличий между группами крыс, что может быть объяснено высоким уровнем вариативности данного показателя. Однако отмечена выраженная тенденция к снижению АЧТВ при развитии неопластического процесса, что может свидетельствовать о нарастании гиперкоагуляционного потенциала крови у животных экспериментальных групп, особенно выраженного в группе «Гемцитабин-К».

Анализ данных, полученных в ходе определения ПВ, установил повышение активности плазменного звена системы гемостаза по внешнему механизму. На 4-е сутки уменьшение ПВ по сравнению с контролем составило в группе «ОЯ-К» в среднем 6,2 с ($p=0,005$),

в группе «Гемцитабин-К» – 5,5 с ($p=0,056$). При этом статистически значимых отличий между группами «ОЯ-К» и «Гемцитабин-К» не установлено ($p=0,772$). В экспериментальных группах на 8-е сутки наблюдений сохранялись низкие значения ПВ, статистически значимо отличающиеся от контрольных показателей.

Установлено, что по мере развития ОЯ происходило значительное снижение ТВ, более выраженное в группе «Гемцитабин-К» уже на 4-е сутки эксперимента. При этом достоверных отличий между группами «ОЯ-К» и «Гемцитабин-К» не отмечено ни на 4-е ($p=0,285$), ни на 8-е сутки опыта ($p=0,650$).

Формирование опухоли яичников сопровождалось постепенным увеличением концентрации в крови животных фибриногена. При этом содержание его у крыс, получивших гемцитабин было несколько выше, чем у крыс группы «ОЯ-К», хотя это различие и не до-

стигало статистически значимого уровня. На 4-е сутки концентрация фибриногена в группе «Гемцитабин-К» была выше, чем в контрольной группе в среднем на 1,0 г/л ($p=0,009$), и в группе «ОЯ-К» на 0,4 г/л ($p=393$). На 8-е сутки уровень фибриногена в крови животных групп «Гемцитабин-К» и «ОЯ-К» составил $6,3 \pm 2,01$ г/л и $6,3 \pm 1,61$ г/л соответственно, что в среднем на 2,4 г/л выше, чем в контрольной группе.

Активация системы гемостаза приводит к повышенному синтезу полимерного фибрина с его последующим разрушением фибринолитической системой крови. Это закономерно вызывает появление РКМФ в крови животных с ОЯ, более выраженному в группе «Гемцитабин-К» уже на 4-е сутки от момента перевивки опухоли.

По мере развития неопластического процесса выявлено угнетение активности фибринолитической системы крови. Применение гемцитабина не оказало существенного влияния на подавление фибринолиза у крыс с ОЯ. При развитии экспериментальной опухоли статистически значимого изменения длительности времени эуглобулинового фибринолиза не выявлено. Наряду с этим активность антитромбина III в крови подопытных крыс была уменьшена по сравнению с контролем. На 4-е сутки снижение этого показателя в группе «Гемцитабин-К» по сравнению с группами «ОЯ-К» и «Контроль» составило в среднем 2,0% ($p=0,381$) и 8,5% ($p=0,011$) соответственно; на 8-е сутки – в среднем 2,7% ($p=497$) и 12,8% ($p=0,011$).

Заключение. Применение гемцитабина при развитии перевиваемой асцитной ОЯ установило значительное влияние этого противоопухолевого средства на течение неопластического процесса и его осложнения.

Установлено, что введение гемцитабина приводило к снижению продолжительности жизни подопытных животных после перевивки опухоли на 3,3 дня на фоне выраженных изменений гематологических показателей. Гемцитабин усиливает характерные для неопластического процесса изменения системы крови: регенераторную анемию, нейтропению и тромбоцитопению с одновременной активацией агрегационной способности форменных элементов. У животных экспериментальных групп значительно нарушается работа механизмов гемостаза. При этом максимальные показатели дисфункции гемостаза были зарегистрированы в группе «Гемцитабин-К» на 4-е сутки от момента перевивки опухоли. Результаты, полученные на 8-е сутки проведения эксперимента в группах «ОЯ-К» и «Гемцитабин-К», статистически совпадают практически по всем исследованным параметрам, что свидетельствует о кратковременном гематотоксическом эффекте гемцитабина, регистрируемом через 48 ч от момента его применения.

На наш взгляд, полученные данные можно объяснить побочными эффектами гемцитабина – цито- и гематологической токсичностью, приводящей к развитию геморрагических осложнений. При этом гибель

животных с перевиваемой опухолью яичников от массивного кровотечения из сосудов органов брюшной полости, выраженные нарушения работы эндотелиальной выстилки сосудов могут свидетельствовать о тропности неопластических клеток исследуемой опухоли к элементам сосудистой стенки. Вероятно, гемцитабин оказывает дополнительное воздействие на механизмы проницаемости стенки кровеносных сосудов, ее физиологию и целостность, что приводит к потенцированию неопластической инвазии и более ранней гибели крыс.

Механизмы этого эффекта гемцитабина требуют изучения и являются обоснованием целесообразности проведения дополнительных экспериментальных и клинических исследований на злокачественных опухолях различного гистологического типа, локализации и биологии.

Литература

1. Аксель, Е.М. Статистика злокачественных новообразований женских половых органов / Е.М. Аксель // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2009. – Т. 1–2. – С. 76–80.
2. Беляев, А.М. и др. Патогенез карциноматозного асцита / А.М. Беляев [и др.] // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. – 2010. – № 1 (29). – С. 205–209.
3. Власов, Т.Д. Системные нарушения микроциркуляции как следствие органной постишемической реперфузии / Т.Д. Власов // Патологическая физиология микроциркуляции и системы гемостаза. – СПб.: 1998. – С. 90–106.
4. Габбасов, З.А. Новый высокочувствительный метод анализа агрегации тромбоцитов / З.А. Габбасов [и др.] // Лаб. дело. – 1989. – № 10. – С. 15–18.
5. Коченкова, И.В. Лечение больных на начальных стадиях рака яичников / И.В. Коченкова // Вестник ТГУ. – 2007. – Т. 12. – Вып. 3. – С. 332–335.
6. Матюшин, А.И. Деонтология медико-биологического эксперимента / А.И. Матюшин, В.С. Осняч, Т.Н. Павлова. – М., 1987. – 75 с.
7. Тарасов, В.А. и др. Циторедуктивная хирургия и операционная химиогипертермическая перфузия гемиторакса в лечении злокачественных опухолей, сопровождающихся канцероматозом плевры / В.А. Тарасов [и др.] // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. – 2010. – № 1 (29). – С. 28–33.
8. Трашков, А.П. и др. Сравнительная характеристика нарушений работы плазменного компонента системы гемостаза крыс при развитии экспериментальных опухолей различного гистологического типа / А.П. Трашков [и др.] // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. – 2011. – № 1 (33). – С. 148–153.
9. Урманчеева, А.Ф. Лекарственная терапия рецидивирующего рака яичника (обзор литературы) / А.Ф. Урманчеева // Сиб. онколог. журн. – 2010. – №3. – С. 28–33.
10. Чиссов, В.И., Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболеваемость и смертность) / В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена», 2010. – 256 с.
11. Born, G.V.R. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal / G.V.R. Born // Nature. – 1962. – Vol. 194. – P. 927–929.
12. Falanga, A. Pathophysiology of the thrombophilic state in the cancer patient / A. Falanga, F.R. Rickles // Seminar thrombosis and hemostasis. – 1999. – Vol. 25. – P. 173–182.
13. Levine, M. Thrombosis in cancer patients / M. Levine, A. Rickles, A. Kakkar // Thrombosis and haemostasis. – 1997. – Vol. 78. – P. 607–611.
14. Report of the AVMA Panel on Euthanasia // JAVMA. – 2001. – Vol. 218. № 5. March 1. – 150 p.

15. Sinzinger, H., Stabilization of endothelial lining and decrease in circulating endothelial cells - one mechanism underlying the clinical action of PGEI / H. Sinzinger [et al.] // British journal of pharmacology. – 1988. – Vol. 25. – P. 775–776.
16. Trashkov, A. Growth of Pliss, rat, s transplantable lymphosarcoma influences vascular hemostasis / A. Trashkov, A. Vasiliev, M. Reutin // 6th International congress of pathophysiology. Book of abstracts. Monreal. – 2010. – P. 61.

A.P. Trashkov, A.V. Panchenko, A.G. Vasiliev, M.R. Artemenko, B.N. Bogomolov

Experimental rodent ascitic ovarian tumor growth peculiarities and hemcitabin effects upon hematological parameters in rats with tumor

Abstract. *Experimental rodent ascitic ovarian tumor growth peculiarities and hemcitabin effects upon hematological parameters in rats with tumor were studied using 100 albino male rats. Hematological properties of blood were assessed by 17 representative parameters on the 4th and 8th days after tumor transplantation. Hemcitabin has been demonstrated to reduce the average lifespan after tumor transplantation as well as cause disturbances of all hematological parameters, namely anemia, neutropenia, trombocitopenia and trombosis as well as hypercoagulation activation. Also, hemcitabin considerably boosted endothelial dysfunction developing in rats with tumor in effect causing earlier and more abundant gastrointestinal hemorrhages and intraperitoneal haematoma. The disorders of blood hemostatic system and the endothelial component of the vascular system after using hemcitabin revealed in the present study indicate on it's huge side effects.*

Key words: *rodent ovarian tumor, hemcitabin, blood cells, hemostasis system, platelets, fibrinolysis, actitic tumor, thrombosis, endothelial dysfunction.*

Контактный телефон: +7-911-291-31-12; e-mail: alexandr.trashkov@gmail.com