

УДК 616-006:615.2.03

В. Е. Войцкий

Государственный областной онкологический диспансер
ул. Плахотного, 2, Новосибирск, 630018, Россия
E-mail: onkolog@ssga.ru

**ИЗМЕНЕНИЯ КИШЕЧНИКА И ЕГО ЛИМФАТИЧЕСКОГО АППАРАТА
ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ АНТИБИОТИКОВ АНТРАЦИКЛИНОВОГО РЯДА**

Начиная с 1962 года, когда были впервые открыты противоопухолевые свойства даунорубицина, было создано и оценено несколько сотен препаратов антрациклинового ряда. Антрациклины (адриамицин, дауномицин, доксорубицин, карминомицин и т. п.) выражено блокируют клеточный рост как *in vivo*, так и *in vitro*, в том числе и пролиферацию кишечного эпителия [1].

Главным токсическим действием препаратов антрациклинового ряда является депрессия пролиферации клеток костного мозга, поражение органов желудочно-кишечного тракта и дозозависимый кардиотоксический эффект (кардиомиопатия), приводящий к прогрессирующей сердечной недостаточности. Токсическое воздействие препаратов этой группы (при монотерапии или в сочетании с другими противоопухолевыми агентами) может приводить даже к смерти пациентов. Кроме этих осложнений, часто отмечают уменьшение массы тела, тошноту, рвоту, анорексию, алопецию, желудочно-кишечные кровотечения, язвы кардиального отдела желудка, диарею, стоматиты, инфекционные осложнения [2; 3]. При применении карминомицина супрессия лейкоцитарного роста выражена менее, чем при других антибиотиках этой группы [4]. Хорошо известны нейтропенический энтероколит (тифлит, илеоцекальный синдром), развивающийся у пациентов после химиотерапии и характеризующийся высокой смертностью [7], и геморрагический колит [6]. Оральный прием в эквивалентной дозе приводит к таким же гистологическим изменениям органов желудочно-кишечного тракта, как и внутривенное [8], но антиопухолевый эффект отсутствует даже при лечении рака желудка [9; 10].

У кастрированных 4–8-недельных самцов морских свинок наблюдались повреждения пищеварительных органов, миелоидной и лимфоидной ткани. В желудочно-кишечном тракте отмечалась атрофия эпителия слизистой с вторичным фибрино-некротическим воспалением полости рта и толстой кишки. В костном мозге и лимфоидной ткани была обнаружена гипоплазия с частыми геморрагическими диатезами и септициемией, которые приводят к гибели [11].

Морфологические изменения в органах желудочно-кишечного тракта экспериментальных животных после введения рубомицина и карминомицина были отмечены в течение первых 10-ти дней после введения. Обнаружены дистрофические изменения эпителия с отеком и инфильтрацией слизистой и подслизистой оболочек. Происходило уменьшение количества нуклеиновых кислот, белков и гидролитических ферментов. Карминомицин был более токсичен [12]. При исследовании острой токсичности карминомицина обнаружили видоспецифический эффект. Эквитоксическая доза при однократном пероральном или внутривенном введении у различных видов млекопитающих отличалась до трех раз. Не наблюдали эффекта карминомицина *in situ* на изолированный кишечник кошек [13].

Ответ слизистой тонкой кишки (двенадцатиперстная, тощая и подвздошная) на адриамицин был изучен на 25-дневных крысах. Однократная инъекция препарата приводила к уменьшению мукозальной ДНК на 1 см длины кишки пропорционально дозе (2, 5 и 8 мг/кг). Препарат в дозе 2 мг/кг не приводил к изменению веса и длины кишки, структуры эпителия и содержания протеинов на единицу длины

эпителия. Морфологические изменения наблюдались главным образом в проксимальных отделах, они состояли в атрофии ворсинок, дегенерации клеток этих ворсинок и крипт. Однократная доза в 5 мг/кг остро воздействовала на тонкую кишку. В период от 48 до 96 часов изменения характеризовались значительным сокращением объема слизистой оболочки, концентрацией ДНК, сокращением ворсинок. К 144-м часам резко возросла пролиферация клеток в ворсинках, их величина и концентрация ДНК. Хотя гиперплазия ворсинок была отмечена через 144–196 часов, концентрация ДНК не превышала контрольного уровня. Таким образом, в растущей кишке острые повреждения адриамицином зависят от дозы, быстро проходят и доминируют в проксимальных отделах; мукоза реагирует на цитотоксическое повреждение пролиферацией незрелых энтероцитов [14].

Апоптоз – главное звено контроля онкогенеза и регуляции баланса между пролиферацией и гибелью клеток. При индуцировании апоптоза эпителия кишечника внутрибрюшинной инъекцией доксорубицина наблюдали признаки возрастания содержания в кишке воды и альбуминов. Это было связано с возрастанием индекса апоптоза эпителиальных клеток. Возможно, повышение проницаемости клеточных мембран связано как с гликолитическим, так и с протеин-синтетическим путями. Апоптоз может играть главную роль в патогенезе нарушений интестинального барьера. Возрастание доксорубицин-индуцированной эндотелиальной и эпителиальной проницаемости и апоптоза частично можно предотвратить деохи-D-глюкозой или циклогексимидом (cycloheximide) [4; 9].

Более выраженный антипролиферативный ответ на введение препаратов антрациклинового ряда отмечен в проксимальных отделах тонкой кишки, сильнее противоопухолевые антибиотики действуют на кишечный эпителий молодого (растущего) организма. В значительной степени поражаются самые молодые клетки в нижних отделах крипт. Кроме сокращения числа энтероцитов, в стенке кишки снижается и численность лейкоцитов. Адриамицин вызывает массивные некрозы клеток на дне крипт слизистой тонкой кишки, некрозы

появляются в течение одного часа и максимальны в течение 4–8 часов. Гибель клеток не связана с отеком органелл и характеризуется как апоптоз (подтвержденный иммуногистохимически и на ультраструктурном уровне). Погибшие клетки и их фрагменты быстро (в течение 1-го часа) фагоцитируются молодыми энтероцитами [14]. Клетки опухолей с экспрессией генов (nm23-H1), прямо коррелирующих с апоптозом, более чувствительны к доксорубину [12].

Антрациклины (даунорубин и доксорубин) индуцируют апоптоз в неактивированных и активированных фитогемагглютинином лимфоцитах периферической крови. Процесс был показан поверхностной экспрессией фосфатидилсерина и типичными повреждениями ядер, изменения оказались максимальными через 48 часов после инкубации клеток с одним из препаратов. В отличие от других клеточных ингибиторов и антиметаболитов, которые индуцируют апоптоз в активированных клетках, антрациклины запускают апоптоз в фазах G0–G1 клеточного цикла. В подтверждении этих данных *in vivo* однократная внутрибрюшинная инъекция препарата этого ряда мышам BALB/c приводит к истощению T- и B-клеток в селезенке, лимфатических узлах и сокращению размеров тимуса. Количество недоокисленных радикалов возрастает в присутствии антрациклинов только в неактивированных лимфоцитах, но антиоксиданты не предупреждают апоптоз [1; 5; 9].

Введение мышам доксорубицина вызывает нарушения строения центральных и периферических лимфоидных органов с изменениями функциональной активности отдельных клеточных линий иммунной системы в период до трех месяцев. Отмечали уменьшение пролиферативного ответа спленоцитов на поликлональные T- и B-митогены в течение одного месяца, возможно, это было связано с ингибцией продукции интерлейкина-2. Наоборот, через один месяц после введения цитостатик индуцировал активацию липополисахаридом клеточной популяции и увеличивал продукцию ростового фактора в культуре T-лимфоцитов [12].

При высокой дозе аналогов адриамицина у крыс наблюдали атрофию селезенки и ти-

муса, белые рубцы на капсуле селезенки и уменьшение ее веса [4; 5; 8].

Свободный доксорубин вводили внутривенно крысам Sprague–Dawley в дозе 33,6 или 72 мг/м². Гибель всех животных наблюдали при высокой дозе, при низкой погибло 9 из 20 крыс (45 %). Смертность была связана с кардиотоксичностью и гломеруло-нефропатией. Кроме этого, отмечали атрофию тимуса, снижение числа клеток в эритроцитарном ростке костного мозга, истощение белой и красной пульпы в селезенке, усиление экстрамедуллярного кроветворения в селезенке и печени, повреждение клеток слизистой желудка, ulcerацию с мышечной регенерацией и дегенерацией в миндалинах, лимфоидную гиперплазию в мандибулярных лимфатических узлах [7].

Численность Т- и В-клеток в лимфоидных органах мышей сравнивали в различные сроки после введения рубомицина или карминомицина в максимальной толерантной дозе. Найдено, что антибиотики уменьшают общее число кариоцитов в этих органах и индуцируют иррегулярную элиминацию Т- и В-клеток из селезенки и лимфатических узлов. Сравнение скорости уменьшения численности популяций Т- и В-клеток показало, что количество этих клеток сокращается независимо друг от друга, причем уровень В-клеток сокращается быстрее, чем Т-клеток [8].

Адриамицин вызывает значительное усиление радиационного повреждения кишечника, пищевода и легких мышей. Препарат подавляет пролиферативный ответ (уменьшение числа фигур митозов, сокращение скорости синтеза ДНК у клеток в S-фазе) – пострадиационную компенсаторную гиперплазию – эпителия тощей кишки мышей на радиационное воздействие. При этом сокращается число оставшихся крипт. Такой эффект адриамина (5 мг/кг) наблюдали за 96 часов до и 72 часа после облучения в дозе 1 000 рентген. Адриамицин снижает LD₅₀ лучевого воздействия. В сравнении с результатом воздействия γ -излучения антипролиферативный эффект данного препарата был более выражен [3; 7; 13].

Цитотоксичность лимфоцитов периферической крови и лимфокин-активированных киллеров изучали у пациентов с раком желудка после химиотерапии

(5-фторурацил, адриамицин, митомицин-С) и у здоровых добровольцев. Цитотоксичность лимфоцитов крови и активированных клеток была снижена у онкологических пациентов еще до химиотерапии (относительно добровольцев). Химиотерапия не привела к супрессии цитотоксичности обеих групп лимфоцитов и к изменению процентного содержания клеток CD3+, CD4+, CD8+, CD16+ и CD19+ [6; 9; 11].

Адриамицин (одна внутрибрюшинная инъекция мышам) быстро увеличивает цитолитическую активность естественных клеток-киллеров. Эффекторныe клетки не прилипали к субстрату и не фагоцитировали, но имели некоторые иммунологические показатели, сходные с показателями естественных клеток-киллеров из селезенки. Наоборот, адриамицин снижал стимулированный ответ клеток-киллеров селезенки, с пиком уменьшения на 3-и сутки после введения препарата. Кроме этого, адриамицин индуцировал цитостатическую активность макрофагов против опухолевых клеток (активированные макрофаги могут отвечать за супрессию активности селезеночных клеток-киллеров) [1].

Химиотерапевтические препараты для лечения рака могут изменять иммунную систему различным образом, включая как иммуносупрессию, так и иммуностимуляцию [2], а при создании новых препаратов группы антрациклинов стоит задача уменьшения их побочного токсического действия при сохранении противоопухолевой активности [13].

Заключение

Таким образом, цитостатики при введении в организм в первую очередь оказывают воздействие на активно пролиферирующие и дифференцирующиеся клетки. Причем происходит не только торможение этих процессов, но в таких высокоактивных клетках включаются механизмы индукции апоптоза, приводящие эти клетки к гибели. Именно этим объясняются патологические изменения после применения противоопухолевых препаратов в эритроцитарном ростке костного мозга и эпителии кишечника, в тканях, где находится очень много делящихся и созревающих клеток.

Лимфоидные органы быстро реагируют на попадание в организм антигенных веществ. После воздействия антрациклинов из просвета кишки через поврежденный эпителий проникает множество веществ антигенной природы, которые стимулируют ответную реакцию лимфоидных образований.

Известно, что после стимуляции антигенами в лимфоидных органах должны начинаться пролиферация и созревание иммунокомпетентных клеток. Однако противоопухолевые препараты как раз подавляют клеточную пролиферацию и дифференцировку, причем действие этих препаратов тем более выражено, чем более активированы клетки. Чем большая антигенная стимуляция оказана на лимфоидные органы, тем будет более выражено супрессивное влияние цитостатиков. Следует ожидать не просто торможения пролиферации клеток, но и индукции в них апоптоза.

Список литературы

1. *Фомина Т. И.* Некоторые параметры скорости пролиферации эпителия тонкого кишечника после введения карминомицина // *Антибиотики.* 1982. Т. 27, № 3. С. 183–186.
2. *Eight-hour* infusion versus bolus injection of doxorubicin in the EAP regimen in patients with advanced gastric cancer: a prospective randomised trial / I. Popov., S. Jelic, S. Radulovic S. et al. // *Ann. Oncol.* 2000. Vol. 11, № 3. P. 343–348.
3. *A dose-finding* study of raltitrexed (tomudex) with cisplatin and epirubicin in advanced gastro-oesophageal adenocarcinoma / M. M. Eatock, D. A. Anthony, M. El-Abassi et al. // *Br. J. Cancer.* 2000. Vol. 82, № 12. P. 1925–1931.
4. *Long term* (five-year) survival following radical surgical treatment plus adjuvant chemotherapy (FAM) in advanced gastric cancer: a controlled study / C. Bresciani, J. Gama-Rodrigues, V. Strassmann et al. // *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. Sao Paulo.* 2000. Vol. 55, № 4. P. 129–136.
5. *Chemopreventive* effect of Ginkgo biloba extract against benzo (a) pyrene-induced forestomach carcinogenesis in mice: amelioration of doxorubicin cardiotoxicity / A. M. Agha, A. A. El-Fattah, H. H. Al-Zuhair et al. // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2001. Vol. 20, № 1. P. 39–50.
6. *Phase II* trial of epirubicin, cisplatin, oral uracil and tegafur, and leucovorin in patients with advanced gastric carcinoma / Y. T. Jeon, S. Y. Yoon, S. W. Shin et al. // *Cancer.* 2001. Vol. 91, № 12. P. 2288–2293.
7. *Epirubicin*, cisplatin and continuous infusion 5-fluorouracil (ECF) in locally advanced or metastatic gastric cancer: a single institution experience / E. Aitini, C. Rabbi, A. Mambrini et al. // *Tumori.* 2001. Vol. 87, № 1. P. 20–24.
8. *A phase II* study of epirubicin, cisplatin and raltitrexed combination chemotherapy (ECT) in patients with advanced oesophageal and gastric adenocarcinoma / H. J. Mackay, A. McInnes, J. Paul et al. // *Ann. Oncol.* 2001. Vol. 12, № 10. P. 1407–1410.
9. *Комбинация* таксотера и доксорубина в химиотерапии диссеминированного рака молочной железы / И. В. Поддубная, Л. В. Манзюк, Е. В. Артамонова и др. // *Вопр. онкол.* 2001. Т. 47, № 6. С. 728–730.
10. *Wang X. et al.* A phase II study of etoposide, doxorubicin, and carboplatin in the treatment of advanced gastric cancer / X. Xang, L. Pang, J. Feng // *Am. J. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 25, № 1. P. 71–75.
11. *Prospective* randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) With epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer / P. Ross, M. Nicolson, D. Cunningham et al. // *J. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 20, № 8. P. 1996–2004.
12. *Anthracyclines* trigger apoptosis of both G0–G1 and cycling peripheral blood lymphocytes and induce massive deletion of mature T- and B-cells / C. Ferraro, L. Quemeneur, A. F. Prigent et al. // *Cancer Res.* 2000. Vol. 60, № 7. P. 1901–1907.
13. *Bodenheimer H. Jr. et al.* Alteration of rat Kupffer cell function following mitomycin-C administration / H. Jr. Bodenheimer, C. Charland, J. Leith // *J. Leukoc. Biol.* 1988. Vol. 43, № 3. P. 265–270.
14. *Ogawa M., Ariyoshi Y.* New anthracyclines // *Gan To Kagaku Ryoho.* 1993. Vol. 20, № 1. P. 27–33.

1. В журнал принимаются статьи по всем отраслям клинической и экспериментальной медицины. Работы, отражающие основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата или доктора наук, публикуются в первую очередь.

2. Статья должна быть отпечатана на компьютере через 1,5 интервала, шрифтом Times New Roman, кеглем 12, на листе А4 формата. Поля со всех сторон 2,5 см. В редакцию направляется 1 экземпляр рукописи и CD или дискета (файл можно отправить по электронной почте по адресу: medik@vestnik.nsu.ru).

3. Оформление первой страницы:

1) индекс УДК; 2) инициалы и фамилия автора (авторов); 3) полное наименование учреждения (учреждений), в котором (которых) была выполнена работа; 4) полный почтовый адрес учреждения (учреждений); 5) адрес электронной почты; 6) заглавие публикуемого материала (не более 7–8 слов).

4. На последнем отдельном листе обязательно указываются фамилия, имя и отчество авторов (полностью), а также учреждение, в котором работает каждый из авторов. Статью обязательно подписывают все авторы. Для связи следует полностью указать фамилию, имя, отчество, должность, ученую степень, ученое звание, рабочий адрес с почтовым индексом, телефон (рабочий и домашний) одного из авторов. *Адрес электронной почты указывается в обязательном порядке, так как по нему будет вестись переписка с автором. Переписка обычной почтой не осуществляется.*

5. Объем статей не более 10 страниц – для оригинальной, 15 – для лекции или обзора литературы. Структура оригинальной статьи: введение, материал и методы, результаты исследования и обсуждение, выводы (заключение).

К тексту оригинальной статьи прилагают: аннотация и ключевые слова на русском языке; инициалы и фамилия автора (авторов), название статьи, резюме, ключевые слова на английском языке. Английский вариант должен быть идентичен русскому варианту.

6. К статье может прилагаться **иллюстративный материал** в виде фотографий, рисунков, рентгенограмм, графиков, таблиц

(всего 3–4, например: 2 таблицы, 1 фотография, 1 диаграмма). Иллюстрации представляются только на электронных носителях в формате bmp, jpg. Не разрешается представление иллюстраций и внедрение их в текст в формате Word, Excel.

Рисунки и фотографии в текст статьи не внедряются, а только указывается их расположение по тексту в виде квадрата.

На отдельном листе печатаются подписи к рисункам со всеми обозначениями.

7. **Таблицы** с номером, названием и пояснениями печатаются на отдельных листах и должны быть представлены в электронной форме.

8. **Единицы измерения** даются в системе СИ. Употребление в статье общепринятых сокращений без расшифровки не допускается. Малоупотребительные и узкоспециальные термины должны быть расшифрованы.

9. К статье прилагается **список литературы** (в порядке цитирования), напечатанный на отдельном листе через 1,5 интервала. В списке литературы указывается: при цитировании книги – фамилии и инициалы авторов, полное название книги, место и год издания, количество страниц в книге или ссылка на конкретные страницы; при цитировании статьи в журнале – фамилии и инициалы авторов (если авторов четыре и более, то указывают первых трех авторов и ставят «и др.» в русских статьях или «et al.» – в английских), полное название статьи, название журнала или сборника научных работ, материалов конференций (сокращения должны соответствовать стилю Index Medicus или MEDLINE), год, том, номер, страницы (первая и последняя).

В статье допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ, *но не на сами диссертации*, так как они являются рукописями.

Ссылка на неопубликованные работы или поданные в печать не допускается.

В оригинальных статьях следует цитировать не более 15 источников, в обзорах литературы – не более 50. Иное обсуждается с ответственным редактором в индивидуальном порядке.

В тексте рукописи порядковые номера даются в квадратных скобках в строгом соответствии с пристатейным списком лите-

ратуры. Труды, на которые нет ссылок в тексте, в список литературы не включаются.

10. Этические аспекты. В соответствии с международными требованиями (ICH-GCP, 2000), если в статье приведены данные о клиническом испытании (применении) лекарственных или иных средств, обязательно следует указывать компанию-спонсора (полное название, ее место расположение). При описании препаратов должны быть указаны активная субстанция, коммерческое название, фирма-производитель; все названия и дозировки должны быть тщательно выверены. Описание пострегистрационных клинических испытаний лекарственных препаратов, продуктов питания, биологически активных добавок и средств по уходу должны обязательно включать информацию о регистрации и разрешении к применению указанной продукции федеральным разрешительным органом (регистрационный номер, дата регистрации).

Если в научном исследовании использованы лекарственные или иные средства, инвазивные процедуры, редакция имеет право запросить заверенную копию решения локального этического комитета учреждения, где выполнена работа, указание на получение информированного согласия пациентов.

11. Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

Статьи, оформленные с нарушением данных правил, а также в случае отказа в предоставлении разрешительных документов, возвращаются авторам без рассмотрения.

Редакция оставляет за собой право редактирования, сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала.

12. Публикация статей в журнале платная (стоимость определяется в зависимости от объема работы). Если статья принимается к публикации, то авторам направляется издательский договор и счет на оплату. Стоимость публикации статьи нестандартного объема обсуждается с ответственным редактором в индивидуальном порядке.

Авторское вознаграждение за издание статьи за счет средств автора не выплачивается.

13. Доставка материалов. Представляемые в редакцию материалы можно передать лично или переслать по электронной почте или традиционной почтой по адресу: Новосибирский государственный университет, медицинский факультет, ул. Пирогова, 2, Новосибирск, 630090, Россия.

Справки по тел.: (383) 339 71 20,
314 63 29.

Факс: (383) 339 74 17

Наш адрес в интернете:

<http://medf.nsu.ru>

E-mail: medik@vestnik.nsu.ru