

УДК 616-036.14:615.322:581.19

А.М. Дыгай, Е.П. Зуева, Т.Г. Разина, Е.Н. Амосова, С.Г. Крылова, К.А. Лопатина, Л.А. Ефимова, Е.А. Сафонова, О.Ю. Рыбалкина

НИИ фармакологии СО РАМН (634028 г. Томск, пр-т Ленина, 3)

СИСТЕМА ОТБОРА ПРИРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ. ОПЫТ РАБОТЫ ИНСТИТУТА ФАРМАКОЛОГИИ СО РАМН

Ключевые слова: злокачественные опухоли, метастазирование, эксперимент, препараты природного происхождения

Описана система отбора модификаторов биологических реакций природного происхождения для использования в онкологической практике, основанная на оценке их эффективности в условиях химиотерапевтического лечения и хирургического удаления опухолей.

Недостаточная эффективность лекарственной терапии онкологических заболеваний служит причиной интенсивных поисков противоопухолевых агентов [24]. Особенно перспективно изыскание препаратов из природных источников, так как именно этот путь дает возможность найти структуры и вещества с новым механизмом действия. Не менее важной задачей на этапе доклинического изучения здесь является и выявление возможных стимуляторов роста опухолей [14].

Развитие скрининговых систем для отбора субстанций с противоопухолевой активностью возможно на основе двух подходов:

- 1) эмпирического — случайный отбор перспективных субстанций;
- 2) рационального — поиск агентов, направленных на поражение мишеней, специфических для опухолевых клеток [3].

Первая система отбора в нашей стране на начальной стадии исследования влияния новых лекарственных средств на развитие опухолей включала перевиваемые беспородным мышам и крысам саркому 45, саркому 180 и солидный вариант опухоли Эрлиха [22]. На втором этапе противоопухолевый эффект оценивался на более широком спектре опухолевых штаммов, для дальнейшего изучения отбиралось вещество, вызывающее не менее чем 60% торможение роста опухоли хотя бы на одной модели. Недостатком этой системы является то, что используемые при скрининге модели были чувствительны преимущественно к алкилирующим агентам, но не к препаратам-антиметаболитам [3]. Система отбора далее совершенствовалась в работах Л.Ф. Ларионова, который выделил в ней несколько ступеней: выявление у вещества собственно противоопухолевых свойств, определение спектра чувствительных опухолей и избирательности действия, изучение побочных и токсических эффектов препарата.

Новые модели скрининга средств с потенциальной противоопухолевой активностью *in vitro* и *in vivo* активно разрабатывались в Российском онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина РАМН, прово-

дилось сравнение их эффективности с препаратами, используемыми в мировой практике [5, 12, 14, 15, 17]. Большая работа по оценке прогностической значимости моделей позволила определить перевиваемые опухоли, на которых полученные в эксперименте результаты наиболее часто повторялись в клинике: лейкозы L-1210 и P388, карцинома легких Льюис, меланома В-16. С целью максимально эффективного выявления ингибирующих развитие опухолей средств с различным механизмом действия в настоящее время используется трехступенчатая система. Она включает прескрининг *in vitro* с использованием культур опухолевых клеток человека различного гистогенеза, скрининг *in vivo* на перевиваемых опухолях мышей и крыс, а также углубленное изучение действия на перевиваемых и индуцированных опухолях животных и гетеротрансплантатах опухолей человека на бестимусных мышах [3]. Созданы модификации основной системы скрининга, направленные на отбор природных соединений, препаратов для лечения гормоночувствительных опухолей и опухолей головного мозга [10, 11].

Критерии оценки противоопухолевого действия новых цитостатических препаратов существуют и используются в экспериментальных исследованиях как в нашей стране, так и за рубежом. Следует отметить, что все предложенные системы скрининга направлены на выявление цитостатиков, но не позволяют отбирать средства, повышающие эффективность существующих методов лечения злокачественных новообразований и в первую очередь ингибирующие развитие процесса диссеминации опухолей. Способность к метастазированию опухоли — один из ключевых признаков злокачественности — является наиболее опасным проявлением опухолевой прогрессии, часто определяет судьбу больных и служит причиной смерти. Именно раннее метастазирование лимитирует эффективность всех применяемых в онкологии методов терапии, поэтому так важна разработка новых способов фармакологического воздействия на механизмы диссеминации злокачественных новообразований. Метастазирование представляет собой сложный многоэтапный процесс, включающий обособление трансформированных клеток, специфическое взаимодействие обладающих высоким метастатическим потенциалом клеток с клетками и компонентами экстрацеллюлярного матрикса микроокружения, инвазию в прилежащие нормальные ткани, проникновение опухолевых клеток в лимфу и кровь, транспортировку их с током биологических жидкостей, адгезию к клеточным

и субклеточным субстратам в органах-мишенях и пролиферацию в зонах вторичного роста [18, 19, 24]. Под антиметастатической активностью понимают способность фармакологических средств, воздействуя на те или иные биологические процессы, препятствовать реализации признаков метастатического фенотипа опухолевых клеток. Однако в реестре разрешенных к применению лекарственных препаратов подобной фармакотерапевтической группы не выделено.

Кроме отбора препаратов, обладающих цитостатической активностью, другим направлением является поиск модификаторов биологических реакций. Эта группа препаратов, впервые выделенная в середине 80-х годов прошлого столетия, объединяет разнообразные по свойствам, строению и происхождению средства, действие которых направлено как на опухолевые клетки, так и на различные регуляторные системы организма [7, 8, 16, 21]. В их число входят природные и синтетические иммуномодуляторы, цитокины и их индукторы, моноклональные антитела, дифференцирующие агенты и др. Использование модификаторов биологических реакций все чаще находит применение в практике наряду с классическими методами лечения (хирургическим, химиотерапевтическим, лучевым). Модификаторы способны оказывать благоприятный терапевтический эффект, изменяя биологическую реакцию организма на развитие злокачественного новообразования. Это воздействие может определяться:

- повышением иммунной защиты путем применения агентов природного происхождения, их синтетических производных или аналогов в качестве эффекторов или медиаторов ответа на опухоль;
- усилением противоопухолевого иммунитета путем повышения или восстановления эффекторного механизма либо путем подавления тех компонентов реакции организма на опухоль, которые могут снижать противоопухолевое действие;
- усилением прямого противоопухолевого ответа путем модификации опухолевых клеток или их антигенов, что может стимулировать иммунный противоопухолевый ответ организма;
- снижением трансформации и/или усилением дифференцировки опухолевых клеток;
- повышением способности нормальных клеток организма переносить повреждающее действие цитостатиков в процессе противоопухолевой терапии;
- ингибацией процесса метастазирования и неоангиогенеза [8].

Модификаторы биологических реакций природного и, в частности, растительного происхождения выгодно отличаются от остальных: сведения о токсичности как цельных препаратов, так и выделенных из них химически чистых компонентов в литературе встречаются крайне редко. Не вызывает сомнений и тот факт, что именно природное сырье, содержащее богатейший набор биологически активных веществ с широким спектром фармакологической активности, является неисчерпаемым источником для пополнения

данной группы препаратов. Однако этот источник используется недостаточно, по всей вероятности, в связи с отсутствием теоретических предпосылок и широко распространенной тенденцией перехода к синтетическим средствам. Следует подчеркнуть, что до недавнего времени не существовало общих подходов к выявлению веществ для предупреждения и лечения метастазов опухолей и повышения эффективности существующих методов лечения злокачественных новообразований.

В НИИ фармакологии СО РАМН в течение ряда лет ведется исследование растений Сибири и Дальнего Востока, биологически активных соединений природного происхождения, с целью создания препаратов, которые могут быть использованы в комплексной терапии больных со злокачественными новообразованиями [4, 9]. С целью обобщения информации и сопоставления полученных в различных научных коллективах результатов составлены «Методические рекомендации по доклиническому изучению средств, обладающих способностью ингибировать процесс метастазирования и повышать эффективность цитостатической терапии опухолей», вошедшие в «Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» [6].

Для повышения эффективности скрининга на моделях перевиваемых опухолей Эрлиха и карциномы легких Льюис одновременно оценивали действие различных лекарственных форм или соединений из природных источников на развитие опухолевого процесса и эффективность цитостатической терапии, изучали возможность коррекции изменений в системе крови. Использование на 1-м этапе неметастазирующей аденокарциномы Эрлиха позволяло получить результаты в короткие сроки (10–12 суток), а применение карциномы легких Льюис — оценить влияние исследуемых средств как на развитие первичной опухоли, так и процесс диссеминации. Этот опухолевый штамм характеризуется высокой интенсивностью метастазирования и дает макроскопические метастазы, доступные для качественной и количественной оценки простыми способами. Кроме того, считается, что карцинома легких Льюис по чувствительности к цитостатикам аналогична солидным опухолям человека: адекватный экспериментальный поиск антиметастатических средств стал возможен лишь после введения в практику метастазирующего рака мышей Льюис [20].

Одновременно с оценкой действия исследуемого препарата на развитие метастазов и первичного опухолевого узла проводили изучение его влияния на эффективность цитостатической химиотерапии. Цитостатики вводили в режиме, вызывающем умеренное торможение опухолевого процесса (30–60% торможения роста первичной опухоли и метастазов). В качестве основного химиотерапевтического средства использовали циклофосфан в режиме 100 мг/кг дважды, с интервалом между введениями 96 часов, начиная лечение с 7–10-х суток после перевивки, либо 125 мг/кг однократно на 10–13-е сутки после

трансплантации (применяли внутримышечный либо внутривенный способ введения). При использовании цитостатиков другого механизма действия режимы их введения должны быть подобраны экспериментатором, учитывая указанные выше параметры торможения роста опухоли и метастазов.

В каждой серии экспериментов из подопытных животных формировали следующие группы: 1) контрольная, получающая соответствующие растворители; 2) группа, получавшая исследуемый препарат; 3) группа, получавшая только цитостатик, и 4) группа, получавшая цитостатик в сочетании с исследуемым препаратом.

Для оценки влияния испытуемого средства на различные этапы опухолевого роста его вводили в разные сроки с момента трансплантации опухолевых клеток (на 2–4-е или 7–10-е сутки). Рассчитывались также оптимальные сроки введения препарата по отношению к инъекциям цитостатика.

С целью определения действия исследуемого препарата на токсический эффект химиотерапии по отношению к клеткам белой крови спустя 48–72 часа после введения циклофосфана проводили подсчет числа лейкоцитов в периферической крови (в случае выявления у препарата способности препятствовать развитию лейкопении желательны углубленные гематологические исследования).

При отборе препаратов-антиметастатиков используют следующие основные критерии оценки эффективности лечения [1, 17, 23]:

1. Процент торможения роста опухоли:

$$\frac{M_k - M_o}{M_k} \times 100,$$

где M_k – средняя масса опухоли в контроле, M_o – средняя масса опухоли в опытной группе;

2. Процент увеличения продолжительности жизни животных:

$$\frac{СПЖ_k - СПЖ_o}{СПЖ_k} \times 100,$$

где $СПЖ_k$ – средняя продолжительность жизни в контроле, $СПЖ_o$ – средняя продолжительность жизни опытной группы;

3. Частота метастазирования опухоли – количество животных с метастазами по отношению к общему количеству животных в группе (%);

4. Площадь гематогенного метастазирования, определяемую по известной формуле с учетом диаметра метастазов;

5. В случае лимфогенного метастазирования подсчитывают массу метастазов и среднее значение этого показателя в группе. У животных с лимфосаркомой Плисса и карциносаркомой 256 Уокера метастазом считают подмышечные лимфатические узлы массой 200 мг и более. В сомнительных случаях лимфатические узлы подвергают гистологическому исследованию;

6. Индекс ингибирования процесса метастазирования (ИИМ):

$$ИИМ = \frac{(A_k \times B_k) - (A_o \times B_o)}{A_k \times B_k},$$

где A_k и A_o – частота метастазирования в легкие у животных контрольной и опытной групп, B_k и B_o – среднее число метастазов в легких у животных контрольной и опытной групп;

7. В зависимости от количества и размера метастатических узлов в легочной ткани определяют степень поражения легких, применяя критерии, разработанные Tarin and Price (1979). К высокой степени поражения легких относятся 3, 4 и 5. Низкая степень поражения предполагает наличие у животных менее 30 метастатических узлов – 0, 1 и 2 степени (табл.);

8. Величину средней массы метастазов в легких определяют, вычитая из показателя массы легких, пораженных метастазами, среднюю массу легких интактных животных без опухолей. Уровень торможения метастазирования (ТМ) определяют по формуле:

$$ТМ = \frac{MT_k - MT_o}{MT_k} \times 100,$$

где MT_o – средняя масса метастазов в пересчете на одну мышь в каждой из опытных групп; MT_k – аналогичный показатель для групп контрольных животных.

Антиметастатическая активность препарата может быть продемонстрирована на любых моделях спонтанного метастазирования, но обязательно должна быть подтверждена в экспериментах с применением по крайней мере двух из общепринятых моделей метастазирования, используемых в работах по экспериментальной химиотерапии (карцинома легкого Льюис и меланома В-16). Следует учитывать и то, что средства, обладающие достоверной антиметастатической активностью, могут не проявлять эффекта в отношении первичной опухоли.

К сожалению, лечебные мероприятия часто начинаются тогда, когда часть клеток уже вступила в процесс диссеминации, и даже после радикально выполненной операции избежать возникновения рецидивов и метастазов удается не всегда. Причины неудач хирургического вмешательства большинство исследователей видят во «взрывной способности рака», в массивном

Таблица

Степень метастатического поражения легких в зависимости от количества и размера метастазов

Степень	Количество метастазов и их диаметр
0	Отсутствуют
1	Меньше 10 с диаметром, не превышающим 1 мм
2	От 10 до 30, некоторые больше 1 мм в диаметре
3	Больше 30 метастазов различных размеров, однако отсутствуют сливные
4	Тяжелое поражение легочной ткани, метастатических узлов менее 100, но сливного роста еще нет
5	Массивное поражение легких, метастазов более 100, наличие сливных опухолевых узлов

поступлении клеток в кровь и в усилении роста микрометастазов, приступивших к активной пролиферации после операции. Другие исследователи решающую роль толчка, пробуждающего метастазы к росту, оставляют операционной травме как стрессорному воздействию, вызывающему нарушения в системе гомеостаза и в результате приводящему к ускорению развития опухолевого процесса [2, 13]. При изучении ингибиторов метастазирования режим адьювантной терапии, предполагающий удаление первичного опухолевого узла на фоне сформировавшихся в организме метастазов, является наиболее адекватным клинической ситуации.

Удаление подкожно перевитой опухоли у мышей проводили под гексеналовым, тиопенталовым или эфирным наркозом. Опухолевый узел удаляли вместе с прилежащим участком кожного покрова, площадь которого должна быть достаточно велика, чтобы предупредить возможность рецидивирования. Оптимальный срок удаления первичного опухолевого узла — 7–9-е сутки после подкожной перевивки 1×10^6 клеток карциномы легких Льюис. К этому времени у всех животных уже имелись микрометастазы. Удаление опухоли в более ранние сроки нецелесообразно ввиду отсутствия метастазов у части животных, а в более поздние — из-за снижения вероятности радикального вмешательства. Кроме описанного способа экспериментаторами может быть использовано удаление основного опухолевого узла у мышей с карциномой легких Льюис, перевитой в подушечку задней лапы.

Из животных с опухолями формировали следующие группы:

- 1) контрольная, получающая соответствующий растворитель;
- 2) группа животных с удаленной опухолью;
- 3) группа животных, получавших исследуемый препарат при удалении опухоли.

Введение исследуемого препарата начинают за 1 час до операции и продолжают ежедневно в течение 8–10 суток.

Для изучения стрессорной стимуляции процесса метастазирования использовали модель «пробной лапаротомии» у крыс с перевитой под кожу спины лимфосаркомой Плисса или карциносаркомой 256 Уокера.

Целесообразно оставить половину животных в каждой опытной группе на выживание, чтобы оценить эффективность терапии по увеличению средней продолжительности их жизни. Данный показатель, полученный в эксперименте на животных с радикально удаленными опухолями, следует расценивать как наиболее объективное свидетельство антиметастатического действия тестируемого соединения.

Соединения, характеризующиеся как обладающие антиметастатической активностью и перспективные для апробации в клинике, должны обладать способностью:

- эффективно ингибировать спонтанное метастазирование опухолей при подкожной или внутримы-

шечной их перевивке в присутствии первичного опухолевого узла (на 35–75%);

- достоверно повышать эффективность химиотерапевтического лечения при тестировании на моделях спонтанного метастазирования опухолей;
- на фоне удаления первичного опухолевого узла достоверно ингибировать развитие метастазов, а также увеличивать продолжительность жизни животных (в 1,3–2 раза).

При оценке антиметастатической активности комбинации цитостатика и средства, обладающего антиметастатической активностью, необходимо сопоставить эффективность комбинации с максимальной активностью одного цитостатика (применяемого в максимально эффективной дозе, а не только в той, в которой он применялся в комбинации), выраженной как в показателях торможения процесса метастазирования, так и в увеличении средней продолжительности жизни. Кроме моделей спонтанного метастазирования, на этапе предварительного отбора средств, обладающих потенциальной антиметастатической активностью, могут быть использованы модели искусственного метастазирования (получение метастазов после внутривенного или внутриартериального введения опухолевых клеток). Использование моделей искусственного метастазирования позволяет существенно сократить время предварительного исследования, определить оптимальный режим клинического применения на дальнейших его этапах.

Углубленное изучение наиболее перспективных соединений, проявивших высокую активность на этапе скрининговых исследований, должно включать разработку:

- а) оптимальных режимов и способов применения на моделях спонтанного метастазирования;
- б) схем сочетанного применения цитостатиков и средств, обладающих антиметастатической активностью, на моделях спонтанного метастазирования;
- в) оптимальных схем применения средств с антиметастатической активностью на фоне удаления первичного опухолевого узла.

Необходимо четко дифференцировать способность лекарственных средств ингибировать процесс метастазирования опухоли (т.е. формирования метастазов) и воздействовать на уже существующие метастазы. В первом случае речь идет о профилактике метастазирования или об антиметастатической активности лечебного средства, во втором — о терапии метастазов той или иной локализации. В одном случае могут быть отобраны средства, обладающие способностью предотвращать метастазирование, в другом — разработаны рациональные подходы к терапии диссеминированных опухолей (охарактеризованы известные или отобраны новые средства и оптимальные режимы их применения для терапии метастазов конкретных локализаций). Методические подходы к отбору и изучению собственно антиметастатических средств (селективных ингибиторов процесса метастазирования) и изучению

эффективности препаратов в отношении сформировавшихся метастазов существенно различаются.

Исходя из данных фактов, тестируемые препараты с целью предотвращения возникновения метастазов, т.е. выявления их собственно антиметастатического действия, необходимо вводить в организм животных, начиная через 24–48 часов после подкожной или внутримышечной перевивки опухолей. При этом необходимо использовать режимы многократного введения препаратов, особенно в случае отсутствия у них способности ингибировать развитие первичной опухоли. При тестировании их активности в отношении уже сформировавшихся метастазов испытываемые соединения необходимо вводить животным, начиная по крайней мере с 7-х суток после перевивки опухоли. При этом необходимо четко представлять, что в данном случае речь идет о противоопухолевой активности в отношении метастазов конкретной локализации. Здесь, как и при введении препаратов в ранние сроки развития опухоли, эффект в отношении метастазов может быть оценен как при наличии первичной опухоли, так и на фоне ее хирургического удаления.

Таким образом, отчет об изучении специфической активности препарата, обладающего антиметастатическими свойствами и способностью повышать эффективность химиотерапевтического или хирургического лечения, должен отражать:

- 1) данные об антиметастатической активности и способности повышать эффективность цитостатической терапии или хирургического лечения;
- 2) данные о влиянии препарата на развитие первичного опухолевого узла;
- 3) зависимость эффекта от дозы, режима и пути введения;
- 4) зависимость эффекта от сроков лечебных воздействий по отношению ко времени перевивки опухоли;
- 5) экспериментальное доказательство эффективности избранной лекарственной формы хотя бы на одной модели перевиваемых опухолей.

Предлагаемый для клинической апробации препарат должен обладать широтой терапевтического действия, обеспечивающей возможность получения лечебного эффекта в дозах, не вызывающих токсического эффекта. При скрининге модификаторов биологических реакций общепринятым является изучение их способности воздействовать на функции основных эффекторных клеточных популяций (макрофагов, естественных клеток-киллеров, Т- и В-лимфоцитов). Отбор такого рода средств требует больших трудовых и денежных затрат. Однако экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что далеко не всегда стимуляция активности иммунокомпетентных клеток сопровождается повышением антибластомного эффекта используемых в клинике методов лечения злокачественных новообразований. Интегральным показателем усиления противоопухолевой резистентности организма является торможение роста опухоли и процесса метастазирования. Оценка эффективности

средств природного происхождения при химиотерапевтическом и хирургическом лечении опухолей в эксперименте позволяет, как нам представляется, вести целенаправленный отбор препаратов — модификаторов биологических реакций, перспективных для применения в онкологической практике.

Литература

1. Архипов С.А., Юнкер В.М. Изменение интенсивности метастазирования в легкие перевиваемых опухолей мышей в зависимости от величины перевивочной дозы опухолевых клеток // Исследование по интродукции и метастазированию опухолей у экспериментальных животных. Новосибирск, 1984. С. 14–32.
2. Балицкий К.П., Шмалько Ю.П. Стресс и опухолевый процесс // Эксперимент. онкология. 1983. Т. 5, № 1. С. 7–13.
3. Герасимова Г.К., Апрышко Г.Н. Развитие систем и методов отбора веществ с противоопухолевыми свойствами в РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН // Экспериментальная онкология на рубеже веков. М.: Издательская группа РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, 2003. С. 59–84.
4. Гольдберг Е.Д., Зуева Е.П. Препараты из растений в комплексной терапии злокачественных новообразований. Томск, 2000. 130 с.
5. Жукова О.С., Добрынин Я.В. Некоторые итоги и перспективы использования опухолевых клеток человека для отбора противоопухолевых соединений // Вопросы онкологии. 2000. Т. 47, № 6. С. 706–709.
6. Методические рекомендации по доклиническому изучению средств, обладающих способностью ингибировать процесс метастазирования и повышать эффективность цитостатической терапии опухолей // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М., 2005. С. 674–682.
7. Навашин С.М., Вядро М.М. Модификаторы биологических реакций в терапии злокачественных новообразований // Итоги науки и техники. Онкология. М.: ВИНТИ, 1989. Т. 21. 186 с.
8. Переводчикова Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. М.: Практическая медицина, 2005. 704 с.
9. Растения в комплексной терапии опухолей / Е.Д.Гольдберг, Т.Г.Разина, Е.П.Зуева и др. М.: Изд-во РАМН, 2008. 232 с.
10. Смирнова З.С., Герасимова Г.К., Родионова Ю.В. и др. Экспериментальные опухоли мозга в системе доклинического изучения новых противоопухолевых препаратов // Высокие технологии в онкологии. Казань, 2000. Т. 1. С. 214–217.
11. Смирнова З.С., Герасимова Г.К., Гарин А.М., Соколова А.С. Методические указания по изучению специфической активности фармакологических веществ, предлагаемых для лечения гормонозависимых опухолей // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М., 2005. С. 652–668.
12. Софьина З.П. Модели и методы, применяемые для отбора противоопухолевых препаратов в СССР и за рубежом // Вопросы онкологии. 1976. Т. 22, № 4. С. 82–96.
13. Терещенко И.П., Кашулина А.П. Патологические аспекты злокачественного роста. М.: Медицина, 1983. 260 с.
14. Трещалина Е.М. Противоопухолевая активность веществ природного происхождения. М.: Практическая медицина, 2005. 272 с.
15. Трещалина Е.М., Жукова О.С., Герасимова Г.К. и др. Методические указания по изучению противоопухолевой активности фармакологических веществ // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М., 2005. С. 637–651.
16. Чердынцева Н.В., Литвяков Н.В., Кокорев О.В. и др. Роль системы иммунитета в противоопухолевой активности модификаторов биологической реакции различной природы // Сибирский онкологический журнал. 2002. № 1. С. 56–61.

17. Экспериментальная оценка противоопухолевых препаратов в СССР и США / под ред. З.П. Софьиной, А.Б. Сыркина, А. Голдина, А. Кляйна. М.: Медицина, 1980. 296 с.
18. Fidler I.J. The pathogenesis of cancer metastasis: the «seed and soil» hypothesis revisited // *Nat. Rev. Cancer*. 2003. No. 3. P. 453–458.
19. Gupta G.P., Massague J. Cancer metastasis: building a framework // *Cell*. 2006. No. 127. P. 679–695.
20. Hellmann K. Antimetastatic drugs: from laboratory to clinic // *Clin. Exp. Metastasis*. 1984. Vol. 2, No. 1. P. 395–399.
21. Herberman R.A. Biological response modifiers for the therapy of cancer // *Ann. Allergy*. 1985. Vol. 5. P. 376–380.
22. Larionov L.F. Methods of screening anticancer drugs in the Soviet Union // *Cancer Chemother. Res.* 1970. Vol. 54, No. 2. P. 71–77.
23. Tarin D., Price J. Metastatic colonization potential of primary tumor cells in mice // *Brit. J. Cancer*. 1979. Vol. 39. P. 740.
24. Weinberg R.A. *The biology of cancer*. New York: Garland Science, 2007. 308 p.

Поступила в редакцию 12.01.2009.

NATURE-OCCURRING COMPOUND COLLECTION SYSTEM IN ONCOLOGICAL PRACTICE. SCIENTIFIC ACHIEVEMENTS OF INSTITUTE OF PHARMACOLOGY, SIBERIAN BRANCH OF RAMS

A.M. Dyigay, E.P. Zueva, T.G. Razina, E.N. Amosova, S.G. Kryilova, K.A. Lopatina, L.A. Efimova, E.A. Safonova, O.Yu. Ryibalkina
Research Institute of Pharmacology, SB RAMS (3 Lenina Av., Tomsk, 634028, Russia)

Summary – The paper describes a system destined for collecting naturally occurring biological response modifiers to be used in oncological practice. It is based upon estimation of their efficiency during chemotherapeutical treatment and surgical removal of tumors.

Key words: malignant tumors, metastatic disease, experiment, naturally occurring medications.

Pacific Medical Journal, 2010, No. 2, p. 10–15.

УДК

В.Е. Васьковский^{1,2}, *Т.А. Горбач*³, *А.В. Есипов*², *В.И. Светашев*¹, *М.А. Яцкова*³

¹ Институт биологии моря ДВО РАН (690041 г. Владивосток, ул. Пальчевского, 17),

² Тихоокеанский институт биоорганической химии ДВО РАН (690022 г. Владивосток, пр-т 100 лет Владивостоку, 159),

³ Медицинское объединение ДВО РАН (690022 г. Владивосток, ул. Кирова, 95)

ПРЕПАРАТЫ ОМЕГА-3 ЖИРНЫХ КИСЛОТ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ

Ключевые слова: эйкозапентаеновая кислота, докозагексаеновая кислота, состав препаратов омега-3 жирных кислот, *Web of Science*.

Представлен обзор имеющихся на российском рынке препаратов омега-3 жирных кислот и современных направлений их использования в медицине. Приведены сведения о липидах, содержащихся в 15 препаратах, и составе их главных жирных кислот. С помощью библиографического указателя *Web of Science* проведен анализ состояния исследований и медицинского применения омега-3 жирных кислот по публикациям в ведущих научных журналах мира. Показано, что интерес к препаратам этих соединений растет, сфера их применения расширяется, хотя по-прежнему высок интерес к омега-3 жирным кислотам как средству профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Среди других областей медицины наиболее высок интерес к данным препаратам в неврологии и психиатрии, а также в онкологии.

Повышенный интерес к омега-3 жирным кислотам (ЖК), в первую очередь к эйкозапентаеновой кислоте (ЭПК) и докозагексаеновой кислоте (ДГК), возник в мире на рубеже 70-х и 80-х годов прошлого века, благодаря работам датских медицинских биохимиков Д. Дайерберга и Х.О. Бенга. Они показали, что крайне низкий уровень сердечно-сосудистых и других дегенеративных заболеваний у гренландских эскимосов обусловлен потреблением ими в пищу морского зверя и рыбы – продуктов, наиболее богатых этими кислотами.

В настоящее время трудно представить не только врачей и других специалистов, но и рядовых граждан,

Васьковский Виктор Евгеньевич – д-р биол. наук, член-корреспондент РАН, главный научный сотрудник лаборатории сравнительной биохимии ИБМ ДВО РАН и лаборатории химии углеводов и липидов ТИБОХ ДВО РАН; тел.: 8 (4232) 31-16-39; e-mail: vev35@mail.ru.

которые бы не слышали о целебных свойствах омега-3 ЖК. Упаковки с этими препаратами бросаются в глаза на полках аптек, сведения о них распространяют средства массовой информации. С помощью наиболее популярных поисковых систем в Интернете можно найти миллионы документов, содержащих разную информацию об этих соединениях. На сайте Yandex при описании препарата Viking omega-3 указывается: «Омега-3 является одним из самых изученных натуральных препаратов», а на сайте Google: «Омега-3 является самой изучаемой пищевой добавкой в мире». На полках аптек есть как отечественные, так и большое количество импортных препаратов омега-3 ЖК, являющихся биологически активными добавками к пище, а один из них – датский Омасог (Омакор) – разрешен к применению как лекарство.

Обилие форм и информации об их медицинском применении создает для врачей трудности в выборе препаратов омега-3 ЖК и направлений их использования. Настоящая статья посвящена информации о составе имеющихся на отечественном рынке препаратов омега-3 ЖК и современных направлениях их исследований и использования в медицине на основании анализа публикаций в ведущих научных журналах мира.

Материал и методы

Для анализа были взяты 15 препаратов, доступных на отечественном рынке. Сведения, включающие название препарата, фирму-производителя, состав, заявленное содержание омега-3 ЖК и рекомендации по их применению представлены в табл. 1.