



УКРАЇНА

(19) UA (11) 41005 (13) A

(51) 7 A61K31/39, A61K39/395

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВІНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ІМУНОТЕРАПІЇ ПЕРЕДПУХЛИННИХ ПРОЦЕСІВ І/АБО ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН

(21) 2000127592

(22) 27.12.2000

(24) 15.08.2001

(46) 15.08.2001, Бюл. № 7, 2001 р.

(72) Бобро Леонід Іванович, Чухраєва Олена
Миколаївна, Бобро Інлана Василівна

(73) БОБРО ЛЕОНІД ІВАНОВИЧ

(57) 1. Спосіб імунотерапії передпухлинних процесів і/або злоякісних пухлин, який передбачає фракціоноване підшкірне або в ділянку пухлини

введення сироватки, який відрізняється тим, що як сироватку використовують антиколагенову сироватку в сумарній дозі, що не перевищує 2 мл.

2. Спосіб за п.1, який відрізняється тим, що сумарну дозу застосовують з фракціонованою разовою дозою, яка дорівнює 0,5 мл по 4 ін'єкції через день.

3. Спосіб за п.1, який відрізняється тим, що процес введення сироватки повторюють кілька разів з інтервалом між ними не меншим, ніж 2 місяці.

Винахід відноситься до медицини, а саме до онкології і може бути використаний для імунотерапії передпухлинних процесів та/або пухлинної хвороби.

Відомий спосіб імунотерапії злоякісних пухлин (див. «Интерлейкин-2 и иммунотерапия рака» (Вопросы онкологии.—1989.—Т.35, №2, — с.141-150. Авторы: Огарков В.И., Добкин А.И., Рыжова Е.В. и др.), який передбачає використання біологічно-активних речовин — «модифікаторів біологічної відповіді» (МБВ), які синтезуються імуннокомпетентними клітинами і до яких відносяться інтерлейкіни та інтерферони, а також рекомбінантний α -2 β інтерферон-лаферон, який продукується кишковою паличкою при внесенні в неї гена інтерферона. Ці МБВ використовуються в онкологічній практиці не як самостійний метод терапії, а як підтримуюча (ад'ювантна) терапія після досягнення максимального протипухлинного ефекту хіміо- та променевої терапії, яка сама несприятливо впливає на імунну систему та важко піддається корекції. Крім того вибір потрібної дози та ритму введення інтерлейкіна залишаються емпіричними, а оцінка ефективності їх дії після хіміо- та променевої терапії — неконтрольована. Клінічне випробування Інтерлейкіна-2 на великій кількості онкологічних хворих при повній схемі адоптивної імунотерапії показало низьку ефективність його, а при наявності у хворих вторинних ускладнень використання цього препарату протипоказане.

При корекції імунного гомеостазу пептидами тимуса в організмі виробляються аутоантитіла до елементів епітеліальної стромы тимуса, які руйнують епітеліальні клітини, що складають строму

органа та відповідні за синтез ендогенних гормонів, негативно діють на процеси дозрівання Т-лімфоцитів, в цілому пригнічують і без того перенапружений стан імунної системи порушенням функції центрального органу імуногенезу — тимуса у онкологічних хворих. Імунний комплекс, який адсорбується на клітинах епітеліального ретикулу тимуса, інгібує й синтез його клітинами власних тимічних гормонів. Комплекс порушує взаємодію рецепторів епітеліальних клітин з рецепторами тимоцитів, а через неї впливає на проліферацію та Т-клітинну диференцировку останніх.

Відомий найбільш близький до винаходу спосіб імунотерапії передпухлинних процесів і/або злоякісних пухлин (див. Владимирова В.С., Кореневский Л.И.: «Применение антилимфоцитотоксичной сыворотки (АЛЦС) крысам с индуцированными 9,10-диметил-1,2-бензантраценом опухолями матки» (Онкология: Здоров'я, К., 1972, вип.3, — с.55-57), який передбачає підшкірне або в область пухлини введення сироватки, як таку використовують антилімфоцитотоксичну сироватку, що забезпечує пригнічення процесу розвитку пухлин, але, як показали експерименти, такі сироватки мають стимулюючий вплив на протипухлинну резистентність організму в малих дозах (десятих тисячних долях мілілітра), а в випадках, коли ця доза індивідуально перевищує стимулюючу, АЛЦС пригнічує активність клітин імунної системи і навіть руйнує не тільки різні типи лімфоцитів (В та Т), але і інші клітини, які не відносяться до системи «імунного нагляду». Справа в тому, що антигеном антиклітинних сироваток є різні високомолекулярні речовини (ДНК, РНК, нуклеопротейди, глікопротей-

ни мембранних утворень), які входять до складу різноманітних клітин.

Враховуючи ці обставини, дуже важко здійснити оптимальне дозування будь-яких цитотоксичних сироваток кожному хворому-пухлиноносію при проведенні ад'ювантної імунотерапії і одночасно врахувати початковий стан імунної системи онкохворих.

Більш того, у способі за прототипом значний відсоток індукції хімічним канцерогеном пухлин спостерігався при введенні цільної (нерозведеної) АЛПС (100% індукції), а розведеної у відношенні 1:500 в 60% випадків скоріше свідчить про стимуляцію розвитку індукованих пухлин, ніж про протипухлинну активність цієї сироватки.

В основу винаходу поставлено задачу такого удосконалення способу імунотерапії передпухлинних процесів і/або злоякісних пухлин, при якому за рахунок вибору нової сироватки забезпечується підвищення антиканцерогенного і протипухлинного ефекту без суттєвого пошкодження різних типів лімфоцитів і інших клітин організму і, як наслідок, підвищення ефективності імунотерапії.

Для рішення цієї задачі у способі імунотерапії передпухлинних процесів і/або злоякісних пухлин, який передбачає фракціоноване підшкірне або в область пухлини введення сироватки, згідно винаходу, як сироватку використовують антиколагенову сироватку в сумарній дозі, що не перевищує 2 мл, при цьому оптимальним є, коли сумарну дозу застосовують з фракціонованою разовою дозою 0,5 мл по 4 ін'єкції через день, а процес введення сироватки повторюють кілька разів з інтервалом між ними не меншим, ніж 2 місяці.

Причинно-наслідковий зв'язок між сукупністю ознак, що заявляється і технічними результатами, які досягаються при її реалізації, полягає у наступному.

В експерименті з індукованими хімічними канцерогенними пухлинами епітеліального та мезенхімального генезу нами показано, що в період, передуючий розвитку аденокарцином, сарком та в сформованих пухлинах різноманітного гістогенезу у тварин і у людини сполучна тканина представляє собою джерело утворення та своєрідний резервуар накопичення продуктів розпаду та метаболізму колагенових білків, основу яких складають різні типи протеїногенних амінів, які за своїми тинкторіальними властивостями близькі до катехоламінів (катехоламіноподібні речовини — КПР). Це свідчить про те, що ще до виникнення пухлини в організмі відбувається глибока деградація колагенових білків при участі фібробластів та лімфоцитів. Фібробласти відповідні за побудову структурних макромолекул екстрацелюлярного матриксу строми органів і тканин становляться ефекторними клітинами, які приймають активну участь в деструкції його складових частин і, в першу чергу, колагенових білків з послідовним метаболізмом їх амінокислот і утворенням низькомолекулярних сполук — КПР.

З біологічною дією метаболітів колагенових білків — КПР пов'язані такі процеси в організмі в передпухлинний період як переключення в фібробластах анаболічних процесів на катаболічні, а в клітинах імунної системи — імунокомпетентної функції лімфоцитів на деструктивно-літичну по від-

ношенню до аморфно-фібрилярних структур екстрацелюлярного матриксу системи сполучної тканини (ССТ), виснаження ферментів, дезамінуючих КПР, з порушенням ферментсинтетичної (синтез амінооксиди, яка стабілізує колагенові білки) та дезінтоксикаційної функції печінки, різке пригнічення серотонін-продукуючої системи аж до відсутності цього аміну в організмі, завдяки конкурентному взаємовідношенню між серотоніном та КПР.

Внаслідок дисфункції імунокомпетентних клітин, обумовленої блокуванням рецепторних центрів на них за рахунок зв'язування їх в процесі інактивації КПР, розвивається не стільки імунодепресія, скільки афінітет до функціонально змінених і проліферуючих клітин, насичених подібними речовинами.

Первинність та системність пошкодження сполучної тканини свідчить про те, що пухлинна хвороба — це одна з форм структурно-функціональної патології ССТ і, в першу чергу, її неклітинних (колагенотримуючих) утворень, своєрідним морфологічним проявленням якої є проліферація клітинних елементів, індукованої стимулами, які виходять із пошкодженого колагенового матриксу при його розпаді та утраті здатності виконувати роль регулятора морфогенетичної функції — диференцировки на клітинному рівні та структурної організації їх на тканинному.

Збереження структури колагенотримуючих утворень шляхом запобігання їх від ферментативної деградації може бути одним із патогенетичних методів ефективної протипухлинної терапії.

Тому, в пошуках факторів підвищення протипухлинної резистентності організму ми виходили з того, щоб застосований фактор впливав не тільки на захисні властивості клітин ССТ, але й на неклітинні структури (як найбільш пошкоджені при розвитку пухлини), а через останні й на взаємовідносини ССТ з іншими системами організму, які контролюють стан і функцію всіх її складових частин.

Ось чому ми дійшли висновку про доцільність використання як сироватки саме антиколагенової сироватки (АКС), яка є біологічним препаратом, що виконує функцію антисироватки до білків фібрилярних структур строми органів і тканин-колагенів I та III типів і попереджає розвиток індукованих канцерогенами первинних пухлин, перешкоджає переходу передпухлинних процесів в злоякісні пухлини, а також має протипухлинні властивості при лікуванні носіїв пухлин епітеліального та мезенхімального генезу. Таким чином створюються умови значного підвищення антиканцерогенного і протипухлинного ефекту без суттєвого пошкодження різних типів лімфоцитів і інших клітин організму і, як наслідок, підвищення ефективності імунотерапії як передпухлинних процесів, так і/або злоякісних пухлин. Одночасна дія спостерігається при наявності у хворих множинних пухлин в різних органах і на різних етапах їх розвитку.

Приклад конкретної реалізації способу імунотерапії передпухлинних процесів і/або злоякісних пухлин.

Цей спосіб було реалізовано в умовах інституту онкології АМН України.

АКС отримували шляхом імунізації кролів білком-колагеном, вилученим із сухожильних ниток

хвостів статевозрілих щурів, незалежно від їх статі, сироватку крові очищували від білків: альбумінів, еритроцитів.

Очищену АКС у вигляді G-глобуліна проти колагену з титром антитіл 1:50-1:80 вводили підшкірно у сумарній дозі, що не перевищує 2 мл. Як показали наші дослідження, найкращі результати імунотерапії були отримані при чотирикратному введенні цієї сумарної дози в разовій дозі, яка дорівнює 0,5 мл по 4 ін'єкції через день.

При наявності вираженої пухлини АКС вводили безпосередньо в область пухлини або здійснювали обколювання різних ділянок пухлинних вузлів та суміжних з ними тканин в тій же разовій дозі та з тією ж кратністю. Як показала практика, процес необхідно повторювати кілька разів залежно від стану хворого, але інтервал між введеннями АКС не повинен бути меншим, ніж 2 місяці.

Антиканцерогенна дія АКС. Дослідження в експерименті в динаміці розвитку індукованих хімічними канцерогенами: 9,10-диметил-1,2-бензантраценом (ДМБА) аденокарцином молочної залози (157 щурів) та ДМБА і метилхолантеном (МХ) сарком м'яких тканин стегна (203 щура) віком 1,5-2 місяці та масою тіла 90-110 г.

Технічні умови експерименту. Для індукції аденокарцином в молочних залозах нелінійному щуру-самці в хвостову вену 4-х кратно через тиждень вводять 1 мл емульсії оливкової олії, яка містить 2 мг ДМБА.

Для індукції сарком м'яких тканин стегна нелінійному щуру-самці одноразово вводять внутрішньом'язово 0,6 мл оливкової олії, утримуючої 6 мг МХ, або 0,3 мл олії, утримуючої 3 мг ДМБА.

Перевагою використання хімічних канцерогенів є те, що пухлини, переважно із злоякісним характером росту, розвиваються в найкоротший термін (через 3-3,5 місяці від початку затравлення канцерогеном), що дає змогу простежити динаміку морфогістохімічних змін в тканинах та органах на різних стадіях формування пухлини: ініціації, в передпухлинний період та маніфестованого росту пухлини.

Режим імунотерапії. Чотириразове через день підшкірне введення АКС з титром антитіл 1:50-1:80, з одноразовою дозою 0,5 мл цільної сироватки та сумарно — 2 мл, з проведенням 2-х та 3-х кратних курсів імунотерапії через кожні 2 місяці. Контролем дії АКС була нормальна кроляча сироватка (НКС), яка вводилась підшкірно в дозі 0,5 мл 4 рази через день з тим же інтервалом між курсами введення.

Ефект попереджуючої розвитку пухлин імунотерапії у вказаних дозах введення АКС, порівняно з контролем, оцінювали за кількістю тварин з індукованими пухлинами у відповідних тканинах, за строками виникнення пухлин та морфогістохімічними змінами тканини, яка знаходиться під дією канцерогену, а також в органах тварин, починаючи з ранніх строків і до формування пухлин.

Антиканцерогенний ефект АКС виразно показаний на моделі індукції сарком (табл.1 додається). Серед контрольних тварин пухлини розвивались у 86,6% випадків через 3-3,5 місяці, а через 5-5,5 місяців — у всіх тварин (100% індукції).

Пухлини у цих тварин за гістологічною будовою були рабдоміосаркомаами та лейоміосарко-

мами, росли швидко, досягали величезних розмірів і мали масу, яка перевищувала масу деяких тварин-пухлиноносіїв, підлягали некрозу і в короткий термін приводили до інтоксикації до загибелі тварин.

При застосуванні одноразового курсу АКС на 20-й день після введення канцерогену пухлини також розвивались через 3-3,5 місяці, але у 4-х з 22-х тварин (18,6% індукції). Через 5-5,5 місяців у тварин цієї групи розвилось ще 5 пухлин (27,7% індукції), що в сумі склало 46,3% індукції. При одноразовому курсі введення АКС тваринам, проведеному через 2 місяці після введення канцерогену пухлини розвивались через 3,5 місяці у 6-ти щурів з 22-х, взятих в експеримент (27,2% індукції), але подальшого розвитку пухлин при спостереженні через 5-5,5 місяців не відбувалось. При повторному експерименті на тій же кількості тварин послідовне застосування АКС на 2-3 день та через 2 місяці від початку введення канцерогену пухлини розвивались у 3-х із 22-х тварин (13,6% індукції). За весь період подальшого спостереження (3-3,5 — 5-5,5 місяців) пухлини не розвивались ні у жодного з 19 щурів.

Гальмування розвитку пухлини відмічалось і в групі тварин, яким АКС вводилась до затравлення канцерогеном. Пухлини розвивались у 3-х з 25-ти щурів (12% індукції), а у віддалені строки подальшої індукції пухлин не спостерігалось.

В групі тварин, яким вводилась НКС до та після затравлення канцерогеном, також був отриман антиканцерогенний ефект: через 3-3,5 місяці пухлини розвивались відповідно у 25% та 60% випадків, але через 5-5,5 місяців пухлини розвивались у всіх, що дожили до цього строку тварин (100% індукції).

Багаторазове введення АКС (через 20 днів після введення канцерогену (МХ), а через наступні 2-х та 3-х кратні курси через кожні 2-3 місяці) приводило до більш виразного антиканцерогенного ефекту (табл.2 додається). На протязі 3,5-5,5 місяців експерименту пухлина розвилась лише у одного з 50-ти взятих в дослід (2% індукції). Останні 12 пухлин (24% індукції) пухлини були доброякісними (фіброми, міксоми, ангиолейоміоми), невеликих розмірів, твердої консистенції і на протязі тривалого часу (10 місяців дослідження) не збільшувались в розмірах. У останніх 37 щурів, просліджених на протязі 10 місяців, пухлини не індукувались.

При індукції пухлин в молочних залозах щурів застосування АКС по тій же схемі також виявило виразний антиканцерогенний ефект. На цій моделі канцерогенезу поставлено дві серії експериментів з застосуванням АКС з різною кратністю її введення в тій же дозі та на різних стадіях розвитку пухлин (табл.3 додається). В контрольній групі тварин в типові для цієї моделі канцерогенезу строки (через 2-3 місяці від початку введення канцерогену) аденокарциноми різноманітної гістологічної побудови розвивались у 28 з 72 щурів (38,8% індукції), після одноразового курсу введення АКС в піддослідній групі з 40 щурів в ці строки пухлини не були виявлені в жодного щура. Через 2 місяці був проведений повторний курс введення АКС. Дослідження тварин через 3,5 місяця від початку введення ДМБА (строк максимального розвитку пухлин для цієї моделі канцерогенезу) по-

казало, що з 40 піддослідних тварин пухлини виявлені у двох тварин (5% індукції), які по гістологічній побудові були фіброаденомами.

У контрольних щурів в цей термін швидко-ростучі, великі пухлинні вузли аденокарцеом в молочних залозах виявлені ще у 31 з 72 щурів, що разом склало 81,9% індукції.

В 6-ти місячний строк тварини контрольної групи з швидко-ростучими множинними вузлами, а у частини щурів з двостороннім ураженням молочних залоз загинули. У 13 щурів контрольної групи в ці віддалені строки спостереження пухлин в молочних залозах не розвинулись (18% негативної індукції).

У дворазово стимульованих АКС тварин піддослідної групи було виявлено ще 9 щурів з пухлинними вузлами в молочних залозах (23,7% індукції). Пухлини були невеликих розмірів, твердої консистенції і за гістологічною побудовою являли собою екстраканалікулярними фіброаденомами та сецерніруючими аденомами.

У другій серії експериментів з цією ж моделлю канцерогенезу АКС вводилась в передпухлинному періоді — через 2 місяці від початку введення ДМБА. В дозі 0,5 мл АКС вводилась під шкіру, але 8 раз через день. До моменту введення АКС кількість тварин в групах з індукованими пухлинами в молочних залозах була однаковою (табл.3 додається) — 7 пухлиноносіїв в контрольній та 8 — в піддослідній групі. За гістологічною побудовою були аденокарцеомами, різниця в групах почала проявлятися з третього місяця експерименту. У контрольних щурів пухлини в молочних залозах великих розмірів і швидко-ростучих виявлені у 14-ти з 23-х щурів (60,9% індукції). У стимульованих АКС тварин в цей термін подальшої індукції пухлин не було. Більш того, індуковані до введення АКС пухлини — 8 аденокарцеом молочної залози (36,3% індукції) після введення АКС не збільшувались в розмірах і здобували тверду консистенцію.

Через 4 місяці від початку введення ДМБА великі пухлини в молочних залозах виявлені ще у 9 щурів контрольної групи (100% індукції), які загинули в строки від 5 до 8 місяців від початку дослідження. В піддослідній групі через 4 місяці спостережень виявлені ще 4 пухлини (28,5% індукції) в молочних залозах невеликих розмірів і за гістологічною побудовою були екстраканалікулярними фіброаденомами. У віддалені строки спостережень (5-8 місяців від початку дослідження) у стимульованих АКС та тих, що залишилися живими 10 щурів, пухлини не виявлені.

Протипухлинна дія АКС. Випробувана на тваринах-пухлиноносіях контрольних груп (60 щурів з аденокарцеомами в молочних залозах та 30 щурів з міогенними саркомами м'яких тканин стегна), пухлини у яких розвинулись через 3-3,5 місяці після введення канцерогену та досягли розмірів не менше 2-х см в діаметрі.

Шляхом експериментів нами доведено, що індуковані пухлини у тварин є аналогами пухлин, які розвиваються у людини, з тією лише різницею, що у останніх не відомо, який канцерогенний фактор діяв у кожному конкретному випадку.

Режим імунотерапії. Курс складається з чотириразового через день обколювання пухлинних вузлів та суміжних з ними тканин АКС з титром 1:50-1:80 одноразовою дозою 0,5 мл та сумарною — 2 мл і чередуванням з підшкірним введенням сироватки в тій же дозі та кратності з інтервалом між шляхами введення АКС 2-3 місяці та проведенням повторних 2-х та 3-х кратних і подовжених курсів імунотерапії по цій схемі.

Обколювання різних ділянок пухлинних вузлів за пропонованою схемою пригнічувало ріст пухлин і подовжувало тривалість життя тварин-пухлиноносіїв. Тварини, стимульовані АКС, на протязі 4-7 місяців, починаючи з моменту виникнення у них пухлин, жили, тоді як контрольні тварини-пухлиноносії (21 щур з аденокарцеомами в молочних залозах та 10 щурів з міогенними саркомами стегна) загинули через 1,5-2 місяці після розвитку у них пухлин.

Різниця між контрольною та піддослідною групою тварин була особливо помітною у щурів з індукованими саркомами. Вже через 2-3 тижні після одноразового курсу обколювання пухлинних вузлів та підшкірного введення АКС вони зменшувались в розмірах, зморщувались, ставали твердими, чітко відмежованими від оточуючих їх тканин.

Повторні курси обколювання АКС аденокарцином і міогенних сарком з чередуванням підшкірного введення сироватки через 2 місяці приводило до того, що пухлини на протязі 10 місяців не збільшувались в розмірах, а навпаки, ставали м'якої консистенції, а в більшій частині пухлин молочної залози визначалась флуктуація. В таких пухлинах виявлялись множинні осередки колікваційного некрозу, а у деяких тварин на місці пухлини була товстінна кіста, заповнена густою, маслянистою речовиною бурого кольору.

Протипухлинний ефект АКС був помітним і при загальнорезорбтивній дії на моделі БІСКІНДА — при трансплантації яєчника в тканину селізанки. Імунна сироватка з титром 1:50-1:80 вводилась підшкірно за тією ж оптимальною схемою (4 рази через день по 0,5 мл). Через 2 місяці після трансплантації яєчника в селізанку курс введення АКС повторювався. На протязі 15 місяців повторні курси введення її проводились через кожні 2-3 місяці. Стимуляція АКС на протязі 15 місяців обумовлена тим, що строк є терміном пухлинної трансформації клітин яєчника, трансплантованого в селізанку, у інтактних тварин. В групі тварин, стимульованих АКС, суттєва різниця в розмірах трансплантатів спостерігалась вже в передпухлинний період і особливо була чітко виражена в строки розвитку пухлин в трансплантованому яєчнику (табл.4 додається).

Таким чином, виявлений в експерименті виразний антиканцерогенний протипухлинний ефект АКС свідчить про можливість використання її в онкологічній клініці у хворих з передпухлинними процесами, як фактор перешкоджаючий розвитку післяопераційних рецидивів пухлинного росту, а також як профілактичний засіб, попереджуючий перебіг патології непухлинної природи у людей з підвищеним ризиком онкозахворювань.

Таблиця 1

Вплив протипухлинної антиколагенової сироватки (АКС) на перебіг канцерогенезу в м'яких тканинах стегна щурів, індукованого ДМБА

Групи тварин	Контролі						Введення АКС							
Дія	ДМБА		Введення НКС				ДМБА +АКС						АКС+ ДМБА	
			НКС+ДМБА		ДМБА+НКС		на 20-й день (однократний курс)		через 2 міс. (однократний курс)		на 20-й день + + через 2 міс. (двукратний курс)		оптимальний курс з 4-х ін'єкцій через день по 0,05 мл до введення ДМБА	
Строки дослідження/ результати досліду	Кількість тварин													
	з пух- линами	без пухлин	з пух- линами	без пухлин	з пухли- нами	без пухлин	з пухли- нами	без пухлин	з пухли- нами	без пухлин	з пухли- нами	без пухлин	з пухли- нами	без пухлин
3-3,5 місяці	26	4	3	9	6	4	4	18	6	16	3	19	3	22
% індукції	86,6	—	25	—	60	—	18,6	—	27,2	—	13,6	—	12	—
5-5,5 місяців	30	—	9	—	4	—	5	13	—	16	—	19	—	22
% індукції	100	—	100	—	100	—	27,7	—	—	—	—	19	12	—

Вплив антиколагенової сироватки (АКС) на перебіг канцерогенезу в м'яких тканинах стегна, індукованого МХ

Таблиця 2

Дія Строки дослідження	Контроль (одноразове введення канцерогену МХ по 6 мг, розчиненого в 0,6 мл вазелінової олії)		Введення АКС (по 0,5 мл 4-х кратно через день на 20-й день після введення канцерогену та повторний курс через кожні 2-3 місяці)	
	Кількість тварин			
	без пухлин	з пухлинами	без пухлин	з пухлинами
3 місяці	—	10(100%)	50	—
5 місяців	—	всі тварини загинули	49	1 – ангіолейоміома (2% індукції)
7 місяців			37	12 – фіброми, міксоми, фіброміксоми (24% індукції)
10 місяців			37	індукції нових пухлин не виявлено

Таблиця 3

Вплив протипухлинної антиколагенової сироватки (АКС) на перебіг канцерогенезу в молочних залозах щурів при множинному внутрішньовенному введенні ДМБА

Серії досліджень	Строки досліджень	Дія			
		Введення ДМБА		Введення ДМБА + АКС	
		Кількість тварин			
		без пухлин	з пухлинами	без пухлин	з пухлинами
				4-х кратне через день введення АКС по 0,5 мл	
1-а серія	20 днів	72	—	40	—
	2-3 місяці	44	28 (39,8% індукції аденокарциноми)	40	—
				повторний курс 4-х кратного введення АКС по 0,5 мл через 2 місяці	
	3,5 місяці	13	59 (81,9% індукції аденокарциноми)	38	2 фіброаденоми (5% індукції)
	6 місяців	—(18% негативної індукції)	всі тварини з пухлинами загинули	29 (72% негативної індукції) всі тварини живі	9-фіброаденоми та аденоми (23,7% індукції)
2-а серія	2 місяці	16	7 (30%) аденокарциноми	14	8 (36,3%) до введення АКС аденокарциноми
	3 місяці	9	14 (60,9%) аденокарциноми великих розмірів, ростуть швидко		8 (36,3%) пухлини з моменту розвитку не збільшувались в розмірах, стали твердими
	4 місяці	—	23 (100%) аденокарциноми великих розмірів		4 (28,5%) фіброаденоми невеликих розмірів
	5-8 місяців	—	всі тварини загинули через 5-6 місяців	всі тварини живі, подальшої індукції не виявлено	

Таблиця 4

Розміри трансплантату яєчника, інокульованого в селезінку, та його пухлин (в см³) в контрольній та піддослідній групах

Строк досліду (в міс.)	Об'єм трансплантату в передпухлинний період		Строк досліду (в міс.)	Об'єм пухлин	
	контроль	введення АКС		контроль	введення АКС
3,5-4	0,192	0,143	9	1,208	0,107
6	0,586	0,284	11	0,335	0,226
7	1,412	0,335	12	4,576	0,954
8	1,230	0,267	13	2,996	1,047
			14	12,679	2,711
			15	6,393	4,321
n= 10	M _i + m _i	M ₂ + m ₂	n=25	M _i + m _i	M ₂ + m ₂
P<0,01	0,823 ±0,208	0,193 ±0,42	P<0,001	7,965 ±1,970	2,461 ± 0,583

Тираж 50 екз.

Відкрите акціонерне товариство «Патент»
Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101
(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03

41005