

Н. П. ЛЕБЕДИНСКАЯ

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ МЕТОДОВ
ПЕРВИЧНОГО ОТБОРА ПРОТИВОРАКОВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Одной из наиболее актуальных задач экспериментальной химиотерапии опухолей являются поиски рациональных методов первичного отбора активных противораковых препаратов. Общепринятая методика отбора, заключающаяся в лечении животных с перевитыми опухолями, не дает возможности быстро проверить большое число соединений.

За последние годы рядом авторов были предложены новые методы первичного отбора, но оценка их достоверности и точности различна. Поэтому нам казалось интересным исследовать препараты, синтезированные в Институте тонкой органической химии АН АрмССР параллельно несколькими методами и сравнить полученные данные. Для этой цели были отобраны 25 растворимых соединений из различных химических групп. Уретан, сарколизин и Тио-ТЭФ были взяты в качестве контроля.

Первоначально изучалось действие этих препаратов на животных с перевитыми опухолями. Были использованы мышинные штаммы—асцитная карцинома Эрлиха (подкожный вариант), лимфосаркома ЛЮ-1 и саркома Крокера. Перевивка солидных опухолей производилась обычным способом. При перевивке асцита Эрлиха подсчитывалось количество клеток, и асцит разводился физиологическим раствором таким образом, чтобы во вводимом объеме (0,2 мл) содержался 1 мл клеток. Препараты вводились ежедневно внутрибрюшинно в максимально переносимой дозе в течение 10—12 дней. Сарколизин вводился через 72 ч. Животные забивались спустя 24 ч. после последнего введения. Конечной оценкой эффективности препарата служил процент торможения роста опухолей. Достоверность полученных результатов определялась по формуле Стьюдента-Фишера.

В наших опытах во всех случаях при торможении больше 40% коэффициент достоверности p был не ниже 0,950. Химические формулы изученных препаратов и результаты испытания приведены в табл. 1.

Вторым этапом работы было изучение этих же соединений некоторыми контактными методами, а именно методом суправитальной окраски и подсчета окрашенных и неокрашенных клеток после инкубации с препаратом по Шреку-Хирада [6, 7, 8], а также методом введения инкубированной смеси мышам подкожно [3] или внутрибрюшинно [6]. Для того, чтобы сравнить полученные данные не только с результатами терапевтических опытов, но и между собой, работа проводилась следующим образом. В опыт брался асцит Эрлиха на 7—9 день после перевивки. Количество клеток подсчитывалось в камере Горяева, и асцит разводился

физиологическим раствором до содержания 10 млн. клеток в мл. В каждую пробирку с определенным разведением препарата добавлялось равное количество суспензии асцитных клеток. После тщательного смешивания каждая испытуемая смесь разливалась в три пробирки, которые инкубировались в различных условиях. Срок инкубации первой пробирки—1 ч. при 37°C, второй—3 ч. при 37°C и третьей—4 ч. при 4°C. Через каждые 10—15 мин. пробирки встряхивались. По окончании инкубации часть смеси из каждой пробирки окрашивалась 0,05% раствором водного эозина в течение 3—5 мин., а затем производился подсчет окрашенных и неокрашенных клеток. Другая часть смеси вводилась животным. Содержимое первой и второй пробирок вводилось внутрибрюшинно, а третьей—подкожно. Объем вводимой смеси во всех случаях равнялся 0,2 мл (1 млн. клеток). На всех стадиях опыта имелся соответствующий контроль. При подкожном введении животные забивались на 10—12 день. Отмечались отсутствие или наличие опухолей, их размеры и вес по сравнению с контролем. При введении смеси внутрибрюшинно опыт продолжался 5—6 недель. Учитывались образование или отсутствие асцита и срок гибели животных. Для всех опытов как контактных, так и терапевтических бралась одна и та же линия штамма асцитной опухоли Эрлиха*. В контактных опытах количество окрашенных клеток в контроле после инкубации не превышало 3—5%.

Результаты испытания препаратов контактными методами приведены в табл. 2, в которой цифра в числителе показывает процент окрашенных клеток, + или—в знаменателе—перевиваемость клеток при введении мышам после инкубации; знаком + обозначены те случаи, когда опухоли образовались не у всех животных. В таблицу не внесены результаты испытаний препаратов в разведении 1 : 100, т. к. у всех соединений, кроме уретана и Тио-ТЭФ, окрашенные клетки в этом разведении составляли 90—100% и перевиваемость была отрицательная. Результаты испытания уретана и Тио-ТЭФ в этом разведении были такие же, как и в разведении 1 : 200. Опыты повторялись 2—3 раза, в табл. 2 суммированы данные всех испытаний.

При изучении препаратов мы подсчитывали количество окрашенных и неокрашенных клеток не только после 3-часовой инкубации при 37°C, как предусмотрено методом, но и после инкубации в течение 1 ч. при 37°C и 4 ч. при 4°C. Помимо основной цели—выявление наиболее активных препаратов—здесь нас интересовали еще два момента: во-первых, насколько велика роль времени и температуры при инкубации, во-вторых, есть ли соответствие между количеством оставшихся неокрашенными клеток (предполагается, что окрашенные клетки—мертвые, неокрашенные—живые) и их перевиваемостью у животных.

Анализ полученных данных показал, что различные условия инкубации оказали определенное влияние на количество окрашенных клеток. Из табл. 2 видно, что в большинстве случаев при испытании одного и того же препарата в определенном разведении при различных условиях инкубации получен неодинаковый процент окрашенных клеток. При

* В контактных опытах мы попытались взять в качестве текст-объекта некоторые крупные опухоли (4), но нам не удалось получить равномерную взвесь клеток, и результаты были противоречивы.

| R' | R'' | LD ₅₀ | % торможения | | | R' | R'' | LD ₅₀ | % торможения | | |
|----|-----|------------------|------------------|--------------------|-----------------|----|-----|------------------|------------------|--------------------|-----------------|
| | | | карцинома Эрлиха | лимфосаркома Лио-1 | саркома Крокера | | | | карцинома Эрлиха | лимфосаркома Лио-1 | саркома Крокера |

| | | | | | | | | | | | | |
|----|---------------------------------|---------------------------------|-----|----|-------|-------|-------|----|----|---|---|---|
| 1 | CH ₃ | CH ₃ | 100 | 10 | 0 | 34 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2 | CH ₃ | C ₂ H ₅ | 100 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3 | C ₂ H ₅ | C ₂ H ₅ | 175 | 20 | 0 | 34 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4 | C ₂ H ₅ | C ₂ H ₅ * | 75 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5 | C ₃ H ₇ | C ₂ H ₅ | 175 | 25 | 0 | 35 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 6 | C ₃ H ₇ | C ₂ H ₅ | 175 | 25 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 7 | IC ₃ H ₇ | CH ₃ | 175 | 25 | 42 | 55-76 | 30 | 30 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 8 | IC ₃ H ₇ | C ₂ H ₅ | 100 | 20 | 46-50 | 29 | 30-50 | 23 | 23 | 0 | 0 | 0 |
| 9 | C ₄ H ₉ | CH ₃ | 175 | 20 | 0 | 31 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 10 | C ₄ H ₉ | C ₂ H ₅ | 175 | 10 | 23 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 11 | (⁴ H ₉) | CH ₃ | 175 | 15 | 31 | 30 | 37-60 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 12 | IC ₄ H ₉ | C ₂ H ₅ | 175 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| | | | | | | | | | | | | |
|----|--|-------------------------------|-----|-----|----|---|---|---|---|---|---|---|
| 13 | | CH ₃ | 65 | 10 | 30 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 14 | | C ₂ H ₅ | 7,5 | 0,5 | 30 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| | | | | | | | | | | | | |
|----|--|-------------------------------|-----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|
| 15 | | CH ₃ | 300 | 60 | 43 | 48 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 16 | | C ₂ H ₅ | 300 | 50 | 0 | 35 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| | | | | | | | | | | | | |
|----|--|-------------------------------|-----|-----|---|----|---|---|---|---|---|---|
| 17 | | CH ₃ | 750 | 500 | 0 | 41 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 18 | | C ₂ H ₅ | 850 | 75 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| | | | | | | | | | | | | |
|----|--|-------------------------------|-----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|
| 19 | | CH ₃ | 500 | 60 | 42 | 31 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 20 | | C ₂ H ₅ | 500 | 50 | 0 | 25 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| | | | | | | | | | | | | |
|----|---|-----|----|----|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 21 | CH ₃ (CH ₂) ₂ | 100 | 15 | 28 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 22 | CH ₃ (CH ₂) ₃ | 100 | 15 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| | | | | | | | | | | | | |
|----|--|-----|----|---|----|---|---|---|---|---|---|---|
| 23 | | 370 | 40 | 0 | 27 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|----|--|-----|----|---|----|---|---|---|---|---|---|---|

| | | | | | | | | | | | | |
|----|-------------------------------|-----|-----|-------|----|----|---|---|---|---|---|---|
| 24 | | 50 | 7,5 | 50 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 25 | C ₄ H ₉ | 40 | 7,5 | 0 | 50 | 95 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 26 | Уретан | 300 | 5 | 50-60 | 78 | 65 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 27 | Тио-ТЭФ | 5 | 5 | 40 | 78 | 65 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 28 | Сарколизин | 5 | 5 | 40 | 78 | 65 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Таблица 2

Результаты испытания препаратов контактными методами при различных условиях инкубации

| № | Инкубация 1 ч. при 37°С | | | | | Инкубация 3 ч. при 37°С | | | | | Инкубация 4 ч. при 4°С | | | | |
|-----|-------------------------|-------|-------|--------|--------|-------------------------|-------|-------|--------|--------|------------------------|-------|-------|--------|--------|
| | разведения препарата | | | | | | | | | | | | | | |
| | 1:200 | 1:400 | 1:800 | 1:1600 | 1:3200 | 1:200 | 1:400 | 1:800 | 1:1600 | 1:3200 | 1:200 | 1:400 | 1:800 | 1:1600 | 1:3200 |
| 1 | 48/- | 17/- | 3/+ | . | | 100/- | 30/- | 6/± | 4/+ | | 50/- | 16/- | 9/± | 5/+ | |
| 2 | 45/- | 27/- | 4/+ | | | 95/- | 48/- | 2/+ | | | 80/- | 47/- | 2/+ | | |
| 3 | 21/- | 10/- | 2/+ | | | 100/- | 60/- | 15/+ | | | 50/- | 25/- | 3/+ | | |
| 4 | 94/- | 17/- | 4/+ | | | 100/- | 56/- | 15/+ | | | 55/- | 12/- | 3/+ | | |
| 5 | 91/- | 12/- | 4/+ | | | 100/- | 47/- | 2/± | 2,4/+ | | 75/- | 15/- | 3/+ | | |
| 6 | 70/- | 8/- | 2/+ | | | 100/- | 62/- | 5/+ | | | 5/- | 10/- | 3/+ | | |
| 7 | 90/- | 14/- | 2/- | 3/- | 2/+ | 100/- | 50/- | 3/- | 3/- | 2,9/+ | 90/- | 20/- | 3/- | 3/- | 1,5/+ |
| 8 | 97/- | 13/- | 6/- | 3/- | 2/+ | 100/- | 62/- | 4/- | 3,5/- | 2/± | 85/- | 40/- | 25/- | 1,5/- | 1,7/+ |
| 9 | 100/- | 42/- | 6/- | 4/+ | | 100/- | 55/- | 2/- | 1,6/+ | | 70/- | 10/- | 3/- | 2/+ | |
| 10 | 100/- | 72/- | 23/- | 2,2/+ | | 100/- | 100/- | 43/- | 3/+ | | 100/- | 95/- | 45/- | 3,4/+ | |
| 11 | 100/- | 48/- | 7/- | 2/+ | | 100/- | 76/- | 51/- | 3/± | | 74/- | 32/- | 4/- | 1,5/+ | |
| 12 | 100/- | 54/- | 5/- | 2,2/+ | | 100/- | 81/- | 9,5/- | 3/+ | | 100/- | 88/- | 12/- | 2,8/+ | |
| 13 | 35/± | 10/+ | | | | 84/- | 60/- | 19/± | 8/+ | | 35/+ | 3/+ | | | |
| 14 | 65/- | 9/+ | | | | 100/- | 70/- | 5/± | 4/+ | | 18/- | 2/+ | | | |
| 15 | 100/- | 100/- | 14/- | 3,7/+ | | 100/- | 100/- | 35/- | 7/+ | | 100/- | 70/- | 30/- | 1,5/+ | |
| 16 | 100/- | 100/- | 21/- | 4/+ | | 100/- | 100/- | 20/- | 3,5/- | 3/+ | 100/- | 33/- | 6,4/- | 2,3/± | 2/+ |
| 17 | 100/- | 79/- | 4/+ | | | 100/- | 75/- | 3/+ | | | 100/- | 100/- | 14/+ | | |
| 18 | 80/- | 16/+ | | | | 100/- | 90/- | 37/+ | | | 100/- | 3,5/+ | | | |
| 19 | 70/- | 3,6/+ | | | | 90/- | 3,5/+ | | | | 41/- | 1,3/+ | | | |
| 20 | 61/- | 4/+ | | | | 95/- | 10/+ | | | | 30/+ | 10/+ | | | |
| 21 | 30/+ | 5,7/+ | | | | 95/- | 40/- | 30/+ | 4,6/+ | | 10/+ | 2/+ | | | |
| 22 | 90/- | 55/- | 25/+ | 3,5/+ | | 100/- | 100/- | 95/- | 6/+ | | 100/- | 18/+ | | | |
| 23 | 100/- | 100/- | 100/- | 21/+ | | 100/- | 100/- | 100/- | 100/- | 30/+ | 100/- | 100/- | 100/- | 100/- | 36/± |
| 24* | 100/- | 100/- | 100/- | 15/- | 3/- | 100/- | 100/- | 100/- | 6/- | 3/- | 100/- | 100/- | 100/- | 3,2/± | 1,8/- |
| 25* | 100/- | 100/- | 100/- | 10/- | 3/- | 100/- | 100/- | 100/- | 13/- | 11/- | 100/- | 100/- | 100/- | 8/- | 1,7/- |
| 26 | 4,7/+ | 3,5/+ | | | | 6/+ | 5/+ | | | | 3/+ | 3,6/+ | | | |
| 27 | 3/- | 4/- | 4/- | 3/+ | | 4,6/- | 5/- | 5/- | 4/- | 3/+ | 5/- | 4/- | 4/± | 3/+ | |
| 28 | 100/- | 100/- | 100/- | 11/- | 4/± | 100/- | 100/- | 100/- | 15/- | 6/+ | 100/- | 100/- | 100/- | 10/- | 5/+ |

* Порядковые номера соответствуют номерам в табл. 1, где приведены структурные формулы препаратов.

** При испытании препаратов 24 и 25 положительная перевиваемость наблюдалась в разведении 1:6400.

инкубации в течение 3 ч. при 37°C эти цифры больше, чем в двух других случаях. Имеет ли это значение для выявления более активных препаратов методом суправитальной окраски по Шреку-Хирада? Если мы сравним результаты, полученные при испытании всех препаратов при инкубации в течение 1 ч. при 37°C, то наиболее активными окажутся препараты 23, 24, 25, 28, средней активности—препараты 15 и 16, остальные слабо или вовсе неактивны. Если мы проведем такое же сравнение при других условиях инкубации, то наиболее активными окажутся те же самые препараты. Это говорит о том, что хотя абсолютные цифры для каждого препарата в том или ином разведении при различных условиях инкубации неодинаковые, но определенная закономерность в выявлении более активных препаратов сохраняется.

При введении мышам внутрибрюшинно или подкожно асцитных клеток, инкубированных с препаратами, наиболее активными оказались препараты 7, 8, 23, 24, 25, 27, 28 (результаты были одинаковыми для всех трех вариантов инкубации).

Таким образом, препараты, отобранные как активные методом суправитальной окраски, оказались также активными и при последующем введении испытуемой смеси животным. Кроме них такую же активность проявили препараты 7 и 8, ничем не отличавшиеся от большинства препаратов средней активности при испытании методом суправитальной окраски, а также препарат 27, который был абсолютно неактивным. Различные условия инкубации и метод введения испытуемой смеси животным не оказали существенного влияния на окончательные результаты отбора.

Что же касается перевиваемости неокрашенных клеток, то здесь имеет место значительное несоответствие. В данной работе животным во всех случаях вводился 1 млн. клеток. Из литературы известно [1], что введение даже 100 тыс. и меньше асцитных клеток вызывает развитие опухоли в сроки, предусмотренные нашими опытами. Принимая во внимание возможность ошибок при подсчете окрашенных и неокрашенных клеток, мы считали, что если процент окрашенных клеток меньше 70, т. е. количество неокрашенных клеток больше 300 тыс., то введение этой смеси животным должно обязательно вызвать образование опухоли. Проведенные опыты не подтвердили это предположение. Опухоли начинали развиваться только в тех случаях, когда испытуемая смесь содержала 35 и меньше процентов окрашенных клеток. При испытании ряда препаратов опухоли не развивались даже тогда, когда процент окрашенных клеток равнялся таковому в контроле, где опухоли развивались в нормальные сроки. С таким же явлением встречались и другие исследователи [2]. У нас возникла мысль, что некоторые препараты, возможно, адсорбируются на оболочке клеток и тем самым затрудняют проникновение в клетку красителя. Чтобы проверить это предположение, были поставлены следующие опыты. После инкубации асцитных клеток с препаратами 7, 8 и 27, часть испытуемых смесей исследовалась, как было указано выше, другая же часть отмывалась 4—5-кратным центри-

фугированием и только после этого производился подсчет окрашенных клеток и введение животным. Результаты обоих вариантов опытов оказались сходными. Видимо, некоторые препараты в определенных разведениях воздействуют на асцитную клетку таким образом, что она хотя и не погибает окончательно, поэтому не окрашивается, но теряет способность перевиваться, что совпадает с данными тех авторов [5], которые говорят о нескольких стадиях дегенерации асцитных клеток под влиянием препаратов. Этот факт, безусловно, снижает ценность метода суправитальной окраски для первичного отбора активных противораковых препаратов.

Можно с уверенностью сказать, что окрашенные клетки действительно полностью теряют жизнеспособность, т. к. испытываемые смеси, содержащие большой процент окрашенных клеток, при введении животным не вызывают развития опухоли. А если процент окрашенных клеток в опыте близок или равен таковому в контроле, то как определить, сохранили ли оставшиеся неокрашенные клетки свою жизнеспособность или подверглись той или иной степени дегенерации? Активен ли препарат в том разведении, где имеется незначительное количество окрашенных клеток? Такую дифференциацию мы смогли произвести только после введения испытываемых смесей животным. Но окончательную оценку этим методам можно дать только при сравнении полученных данных с результатами терапевтических опытов, которые приведены в табл. 1.

Так как испытания препаратов контактными методами проводились только с клетками асцитной опухоли Эрлиха, то и результаты этих опытов мы сравнивали с результатами лечения мышей с подкожной опухолью Эрлиха. При анализе данных мы считали, что торможение роста подкожной опухоли Эрлиха на 40—50% является довольно значительным и это должно найти отражение при испытании этих же препаратов другими методами. Из 28 препаратов такое торможение вызвали 7 препаратов: 7, 8, 15, 19, 24, 27 и 28. Если сравнить эти данные с результатами отбора препаратов методом Шрека, то результаты совпадают только у трех препаратов—24, 28 и 15. При сравнении с результатами отбора контактными методами с последующим введением клеток животным, совпадают результаты испытаний пяти препаратов—7, 8, 24, 27 и 28.

Если судить только по количеству совпадений, то результаты отбора методом введения животным клеток, инкубированных с препаратами, довольно близки к результатам терапевтических опытов. Несколько другое впечатление складывается, если сравнить результаты испытания не всех препаратов сразу, а препаратов очень близких по химическому строению.

Первые 12 препаратов представляют собой гомологический ряд, где R' меняется от метила до бутила, включая и изо-производные, а R'' представляет собой метил или этил. Препараты 7 и 8, которые судя по количеству мертвых клеток ничем не отличались от других препаратов этой группы, при введении испытываемых смесей животным показали значительную активность. Эти данные полностью совпали с результатами

терапевтических опытов. Совпадение результатов наблюдалось и у препаратов 13 и 14, 17 и 18, которые во всех испытаниях оказались слабо или совершенно неактивными. В тех же случаях, когда один из двух препаратов, близких по химическому строению, вызывал торможение роста опухоли на 40—50%, а другой не оказывал никакого действия, выявить это различие в активности с помощью контактных опытов не удалось. Это относится к препаратам 15 и 16, 19 и 20, 21 и 22, 24 и 25.

Кроме того, возникает еще один вопрос: какое разведение нужно считать активным? Сравним результаты испытаний препаратов 15, 19 и 24 контактным методом с последующим введением мышам. Препарат 19 активен в разведении 1 : 200, препарат 15—в разведении 1 : 800, а препарат 24 активен даже в разведении 1 : 3200. В терапевтических же опытах все они близки по активности.

Возможно, каждый из этих контактных методов и пригоден для отбора активных антибиотиков или веществ растительного происхождения, но при работе с синтетическими веществами они не всегда дают удовлетворительные результаты.

В ы в о д ы

1. Температура и длительность инкубации не оказали заметного влияния на конечный результат отбора активных препаратов контактными методами.

2. Наблюдалось значительное несоответствие между окрашиваемостью клеток в контактных опытах и их перевиваемостью.

3. При первичном отборе активных препаратов из новых синтетических групп метод лечения животных с перевитыми опухолями дает значительно более надежные результаты, чем отбор с помощью контактных методов.

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 4.XI. 1962 г.

Ն. Պ. ԼԵՐԵՒԻՆՍԿՍՍՈՒ

ՀԱՎԱՌՈՒԹՅՈՒՆՔՐԱՅԻՆ ՊՐԵՊԱՐԱՏՆԵՐԻ ՆԱԽՆԱԿԱՆ ԸՆՏՐՈՒԹՅԱՆ
ՈՐՈՇ ՄԵԹՈԴՆԵՐԻ ՀԱՄԵՄԱՏԱԿԱՆ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ա մ փ ո փ ու մ

Պրեպարատների նախնական ընտրության ընդունված մեթոդիկայի էությունն այն է, որ պատվաստված ուռուցքներով կենդանիները բուժվում են փորձարկման ենթակա միացություններով:

Վերջին տարիներս առաջարկված են պրեպարատների նախնական ընտրության մի շարք նոր մեթոդներ: Այդ մեթոդների հավաստիականությունն ստուգելու նպատակով, մենք մի քանի մեթոդներով զուգահեռաբար ուսումնասիրեցինք մի շարք պրեպարատների հակաքաղցկեղային ազդեցությունը: Պրեպարատների ազդեցությունն ստուգված է նախապես պատվաստված ու-

ուղեքներով կենդանիների վրա: Փորձերը կատարվել են ըստ մկնային հետե-
վյալ շտամների՝ էրլիխի ասցիտային կարցինոմայի (ենթամաշկային վարի-
անտ), Հիո-1 լիմֆոսարկոմայի և Կրոկերի սարկոմայի:

Ստացված արդյունքների վերլուծման հիման վրա մենք հանգել ենք հե-
տևյալ եզրակացություններին:

1. Ինկուբացիայի ջերմաստիճանը և տևողությունը նշմարելի ազդեցու-
թյուն չեն գործում կոնտակտային մեթոդներով ակտիվ պրեպարատների ընտ-
րության վերջնական արդյունքների վրա:

2. Զգալի անհամապատասխանություն է նկատվում կոնտակտային մե-
թոդներով բջիջների ներկվելու ընդունակության և պատվաստունակության
միջև:

3. Նոր սինթետիկ խմբերից ակտիվ պրեպարատների նախնական ընտ-
րության ժամանակ պատվաստված ուղուցքներով կենդանիների բուժման մե-
թոդը տալիս է շատ ավելի վստահելի արդյունքներ, քան կոնտակտային մե-
թոդները:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Васильев Ю. М. Бюлл. exper. биол. и мед. т. 29, 5, стр. 379—382, 1950.
2. Вермель Е. М. и Сыркина - Кругляк С. А. Вопр. онкологии, т. VII, 8, стр. 73—82, 1961.
3. Талызина В. А. Антибиотики, т. I, 5, стр. 35—40, 1956.
4. Талызина В. А. Антибиотики, т. IV, 3, стр. 112—113, 1959.
5. Шабад Л. М., Логинов А. В. и Вольфсон Н. И. Сб. научн. трудов Ленинградского научно-исслед. ин-та антибиотиков, I, 291—303, 1958.
6. Hirada J. and Kubo S. J. Antibiotics, B. 9, 160—167, 1956.
7. Schrek R. Am. J. Cancer. 28, 389—392, 1936.
8. Schrek R. Arch. Path. 42, 163—174, 1936.